



Facultad de Veterinaria

Trabajo de  
Fin de Grado

SDMA y su utilidad como  
biomarcador precoz de enfermedad  
renal crónica

SDMA e a súa utilidade como  
biomarcador precoz de enfermidade  
renal crónica

SDMA and its function as an early  
biomarker of chronic kidney disease

Patricia Gómez Gómez-Díaz

**Grado en Veterinaria**

Año 2019

Modalidad del Trabajo: Revisión bibliográfica

# Licencia

Esta obra pertenece a Patricia Gómez Gómez-Díaz, y está sujeta a la licencia Reconocimiento-Compartir Igual 4.0 Internacional de Creative Commons. Para ver una copia de esta licencia, visite <http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>



## RESUMEN

La enfermedad renal crónica (ERC) es una enfermedad de gran importancia, sobre todo en animales geriátricos, que se caracteriza por su carácter irreversible y progresivo.

Las pruebas convencionales en sangre y orina que indican daño renal son frecuentemente usadas para el diagnóstico y monitorización de la ERC, sin embargo, tienen sus limitaciones. Por ello, es imprescindible invertir en estudios clínicos que permitan descubrir nuevos biomarcadores de diagnóstico precoz, permitiendo la implantación de medidas preventivas, tratamiento y monitorización que retarden la progresión de la enfermedad, mejorando la calidad de vida de los pacientes.

En el presente Trabajo de Fin de Grado se ha realizado una revisión bibliográfica sobre la dimetilarginina simétrica (SDMA) y su utilidad como biomarcador precoz de ERC, debido a la elevada correlación entre su concentración sanguínea y la Tasa de filtración glomerular (TFG), así como las ventajas que presenta sobre los métodos de diagnóstico convencionales y las diferentes técnicas de valoración de la molécula.

**Palabras clave:** Enfermedad renal crónica, dimetilarginina simétrica, tasa de filtración glomerular, diagnóstico, biomarcador, precoz.

## RESUMO

A enfermidade renal crónica (ERC) é unha enfermidade de gran importancia, sobre todo en animais xeriátricos, que se caracteriza polo seu carácter irreversible e progresivo.

As probas convencionais no sangue e na ouriña que indican danos renais úsanse frecuentemente para o diagnóstico e control de ERC, pero teñen as súas limitacións. Polo tanto, é imprescindible investir en estudos clínicos para descubrir novos biomarcadores de diagnóstico precoz, permitindo a implementación de medidas preventivas, tratamento e seguimento que retardan a progresión da enfermidade, mellorando a calidade de vida destes pacientes.

No presente traballo de fin de grao fixouse unha revisión da literatura sobre a dimetilarxinina simétrica (SDMA) e a súa utilidade como biomarcador precoz de ERC, debido á alta correlación entre a concentración sanguínea e taxa de filtración glomerular (TFG) e as vantaxes que presenta sobre os métodos de diagnóstico convencionais e as distintas técnicas de valoración da molécula.

**Palabras chave:** Enfermidade renal crónica, dimetilarxinina simétrica, taxa de filtración glomerular, diagnóstico, biomarcador, precoz.

## ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is a disease of great importance, especially in geriatric animals, which is characterized by its irreversible and progressive nature.

Current conventional tests in blood and urine that indicate kidney damage are frequently used for the diagnosis and monitoring of CKD, however, they have their limitations. Therefore, it is essential to invest in clinical studies to discover new biomarkers of early diagnosis, allowing the implementation of preventive measures, treatment, and monitoring that delay the progression of the disease, improving the quality of life of these patients.

This dissertation presents a review of the current literature regarding the symmetric dimethylarginine (SDMA) and its utility as an early biomarker of ERC due to the high correlation between the blood concentration and glomerular filtration rate (GFR), the advantages that it presents on the conventional diagnostic methods and the different ways to evaluate the molecule.

**Keywords:** Chronic kidney disease, symmetric dimethylarginine, glomerular filtration rate, diagnosis, biomarker, early.

# TERMINOLOGÍA

Para comprender mejor el trabajo se definen, según Polzin y colaboradores (2005), los siguientes conceptos:

- **Azotemia:** se define como un exceso de urea u otros compuestos nitrogenados no proteicos en la sangre.
- **Azotemia prerrenal:** es consecuencia de la disminución de la perfusión renal por situaciones como deshidratación grave o insuficiencia cardíaca.
- **Azotemia postrenal:** se debe a una alteración de la excreción de orina del organismo por situaciones como una obstrucción o uroabdomen.
- **Azotemia renal:** azotemia causada por la presencia de lesiones en el parénquima renal.
- **Gold standard:** se utiliza para definir aquellas pruebas que tienen la máxima fiabilidad a la hora de diagnosticar una enfermedad.
- **Nefrona:** unidad anatómica y fisiológica del riñón.
- **Hiperfiltración glomerular compensatoria:** aumento de la filtración glomerular de las nefronas no dañadas para compensar la disminución de filtración glomerular en las nefronas dañadas.
- **Polidipsia:** necesidad exagerada y urgente de beber, suele ser patológica.
- **Poliuria:** excreción muy abundante de orina.
- **Reserva renal:** porcentaje de nefronas “extra”, es decir, aquellas no necesarias para el mantenimiento normal de la función renal. Supera el 50% en perros y gatos sanos, aunque este porcentaje puede variar entre individuos.

# ÍNDICE

<b>RESUMEN.....</b>	<b>3</b>
<b>RESUMO .....</b>	<b>4</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>5</b>
<b>TERMINOLOGÍA.....</b>	<b>6</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>10</b>
1.1. Enfermedad renal crónica.....	10
1.1.1. Conceptos .....	10
1.1.2 Etiología .....	11
1.1.3 Fisiopatología .....	14
1.2. Diagnóstico de la enfermedad renal crónica .....	17
1.2.1. Anamnesis y examen físico.....	18
1.2.2.Prueba de imagen .....	19
1.2.3.Urianálisis.....	19
1.2.4.Biopsia renal.....	20
1.2.5. Análisis sanguíneos .....	20
1.3. Nuevos biomarcadores .....	22
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>23</b>
<b>3. EXPOSICIÓN DEL TEMA .....</b>	<b>24</b>
3.1. Estructura y descubrimiento de la SDMA.....	24
3.2. Metabolismo de la SDMA.....	25
3.2.1. Síntesis .....	25
3.2.2. Degradación .....	25

3.3. Uso clínico .....	27
3.3.1. SDMA como biomarcador renal .....	27
3.3.2. Ventajas SDMA frente a la creatinina.....	28
3. 4. Valoración SDMA.....	31
3.4.1. Métodos de valoración .....	31
3.5. IDEXX SDMA TEST <sup>TM</sup> .....	32
3.6. Estadificación y diagnóstico con parámetros convencionales y SDMA .....	34
<b>4. CONCLUSIONES.....</b>	<b>38</b>
<b>5. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>39</b>
<b>6. SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS.....</b>	<b>48</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Causas potenciales de enfermedad renal crónica .....	12
<b>Tabla 2.</b> Lista parcial de fármacos nefrotóxicos potenciales en perros y gatos.....	13
<b>Tabla 3.</b> Moléculas que pueden aumentar su concentración plasmática en perros y gatos con ERC .....	15
<b>Tabla 4.</b> Componentes del síndrome urémico .....	17
<b>Tabla 5.</b> Principales alteraciones bioquímicas en pacientes con ERC .....	22
<b>Tabla 6.</b> Sistema de estadificación para la creatinina sérica de la ERC .....	35
<b>Tabla 7.</b> Sistema de subestadificación para la proteinuria y la hipertensión de la ERC.....	35



# ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Distribución de las lesiones renales en 64 gatos con ERC .....	13
<b>Figura 2.</b> Papel principal de la hipertensión glomerular en el inicio y progresión de la lesión de las nefronas.....	16
<b>Figura 3.</b> Relación entre la lesión renal, pérdida de nefronas, adaptaciones renales compensatorias y progresión de la enfermedad renal crónica .....	17
<b>Figura 4.</b> Estructuras moleculares de la P-creatina, creatina y creatinina .....	20
<b>Figura 5.</b> Relación entre la tasa de filtración glomerular y la concentración en plasma de creatinina .....	21
<b>Figura 6.</b> Estructuras moleculares de la L-arginina y dimetilargininas endógenas .....	24
<b>Figura 7.</b> Esquema sobre el metabolismo de ADMA y SDMA .....	27
<b>Figura 8.</b> Relación entre la masa corporal magra y la concentración de creatinina en suero en perros sanos .....	29
<b>Figura 9.</b> Relación entre la masa corporal magra y la concentración de SDMA en perros sanos de diferentes edades .....	30
<b>Figura 10.</b> Concentraciones de creatinina en suero en Galgos vs. en no Galgos .....	31
<b>Figura 11.</b> Prevalencia de la enfermedad renal crónica antes y después de valorar los niveles de SDMA .....	33
<b>Figura 12.</b> La prevalencia de la enfermedad renal aumenta con la edad en gato .....	33
<b>Figura 13.</b> La prevalencia de la enfermedad renal aumenta con la edad en perro .....	34

# 1. INTRODUCCIÓN

El presente trabajo se enfoca en la utilidad de la SDMA como biomarcador precoz de la enfermedad renal crónica, pero debido a la complejidad de esta patología es conveniente realizar una introducción sobre la definición, etiología, fisiopatología y métodos de diagnóstico convencionales de la misma.

## 1.1. Enfermedad renal crónica

### 1.1.1. Conceptos

A lo largo del tiempo se han utilizado diferentes términos para describir la disminución de la función renal que ha llevado a la confusión a veterinarios y propietarios por la falta de consenso en la definición y utilización de los mismos (Grauer, 2017). En muchas ocasiones, se utilizan de forma incorrecta los conceptos de enfermedad, insuficiencia y fallo renal como sinónimos.

Podemos definir la enfermedad renal como la presencia de una serie de alteraciones estructurales o funcionales en uno o ambos riñones, independientemente de la causa (Polzin *et al.*, 2005) y puede manifestarse en glomerulos, túbulos, tejido intersticial o vasculatura renal (Grauer, 2010). En cambio, la insuficiencia renal ocurre cuando el riñón sufre una pérdida de la reserva renal (porcentaje de nefronas no necesarias para mantener una función renal normal, generalmente es >50%), los animales parecen sanos pero presentan una capacidad reducida para compensar situaciones de estrés, como puede ser una infección o deshidratación y dificultad para concentrar la orina (Grauer, 2010). Describe, por tanto, el nivel de disfunción del órgano más que una entidad patológica específica. El fallo o fracaso renal es un término similar ya que también implica disfunción renal pero, en este caso, existe un fallo en la excreción de productos de desecho no proteicos. Se presenta cuando, al menos, un 75% de las nefronas no son funcionales (Polzin *et al.*, 2005).

Con el objetivo de avanzar en una mayor comprensión científica de la enfermedad renal en pequeños animales de compañía, se decidió fundar en 1998 la *International Renal Interest Society* (IRIS), durante el 8º Congreso Anual de la Sociedad Europea de Medicina Interna Veterinaria que tuvo lugar en Viena, ayudando de esta manera a los veterinarios clínicos en el diagnóstico, comprensión y tratamiento adecuado de esta enfermedad (Grauer, 2017). La IRIS está dirigida por una junta de 15 veterinarios independientes con gran experiencia en nefrología, de once países diferentes. La junta decidió adoptar el término de enfermedad renal crónica

(ERC) y desarrollar de manera consensuada un sistema de estadificación basado en el ya existente en medicina humana (Elliot y Watson, 2009).

La ERC es una de las enfermedades renales más frecuentes en perros y gatos. Se estima que la prevalencia de ERC equivale al 0.5-1.0% de los perros y 1-3% de los gatos, pero se incrementa con la edad, hasta el 10% de los perros y el 35% de los gatos de edades avanzadas pueden presentar ERC en diferentes estadios, convirtiéndose en una de las causas principales de mortalidad en pacientes geriátricos (Roura, 2016).

La ERC hace referencia a la aparición progresiva de lesiones estructurales de carácter irreversible que no provocan sintomatología aparente hasta que la enfermedad se encuentra en estadios muy avanzados (Bartges, 2012; Polzin, 2013). Estas lesiones llevan a una pérdida gradual y progresiva del número de nefronas funcionales, dando como resultado una serie de alteraciones multisistémicas.

Podemos encontrarnos con dos situaciones:

1. Presencia de una lesión en el riñón durante al menos 3 meses, con o sin disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG) (Grant y Forrester, 2006). La TFG se emplea para valorar el grado de funcionalidad renal, se corresponde con el volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo. Este fluido va desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman, donde se filtran las sustancias que se van a excretar (Vidal-Petiot y Flamant, 2017).
2. Disminución de la TFG de más del 50% de lo normal durante al menos 3 meses, lo que la hace irreversible (Polzin *et al.*, 2005).

Se emplea como criterio estándar la duración de al menos 3 meses debido a que la hipertrofia renal compensatoria y la mejoría de la función renal pueden continuar más de tres meses después de la pérdida aguda de las nefronas (Polzin *et al.*, 2005).

### **1.1.2. Etiología**

La enfermedad renal comienza con una fase inicial que precede a una fase progresiva, es decir, aparece una lesión renal primaria que desencadena una pérdida de nefronas (Brown *et al.*, 2016).

Según Grauer (2010), en pocas ocasiones se puede determinar la verdadera etiología ya que:

- Los cambios histopatológicos no son específicos de las diferentes etiologías, por ello la causa habitualmente se desconoce.

- Independientemente de que la causa primaria subyacente afecte a los diferentes segmentos (glomerular, tubular, intersticial o vascular), un daño irreversible de cualquier porción de la nefrona supone la pérdida de la función de toda la nefrona.
- No se generan nuevas nefronas para reemplazar a las que se destruyen de forma irreversible por la enfermedad, sino que éstas son reemplazadas por tejido fibroso; por ello es difícil determinar la causa específica una vez se ha establecido un daño renal terminal.

Junto a la dificultad de identificar la correcta etiología de la ERC hay que considerar además que es multifactorial, es decir, puede darse la situación de que no exista una causa primaria única, sino que se trate de una combinación de factores intrínsecos, ambientales y/o un conjunto de lesiones renales agudas intermitentes (Brown *et al.*, 2016; Jepson, 2016). La ERC puede ser congénita o hereditaria o ser adquirida de manera secundaria a enfermedades renales que dañan a los glomérulos, túbulos, tejido intersticial o vasculatura. Tal y como se observa en la tabla 1, existen numerosas enfermedades renales primarias asociadas al desarrollo de la ERC (Grauer, 2010; Grauer, 2015; Brown *et al.*, 2016).

**Tabla 1.** Causas potenciales de enfermedad renal crónica (Adaptado de Polzin *et al.*, 2005; Grauer 2010).

Trastornos inmunológicos <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lupus eritematoso sistémico</li> <li>• Glomerulonefritis*</li> <li>• Vasculitis</li> </ul> Neoplasias <ul style="list-style-type: none"> <li>- Primarias</li> <li>- Secundarias</li> </ul> Nefritis intersticial crónica* Amiloidosis Isquemia renal Trastornos inflamatorios Infecciones <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leptospirosis</li> <li>- Leishmaniosis</li> <li>- Peritonitis infecciosa felina</li> <li>- Micóticos-blastomycosis</li> <li>- Bacterianos</li> <li>- Pielonefritis</li> </ul>	Cálculos renales Obstrucciones urinarias Enfermedad renal poliquística Idiopática Hereditario/congénito <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lhasa Apso</li> <li>• Shih Tzu</li> <li>• Elkhound Noruego</li> <li>• Sharpei</li> <li>• Dobermann</li> <li>• Samoyedo</li> <li>• Wheaten Terrier</li> <li>• Cocker Spaniel</li> <li>• Beagle</li> <li>• Keeshond</li> <li>• Bedlington Terrier</li> <li>• Cairn Terrier</li> </ul>
--	--

De todas estas patologías la más frecuente es la nefritis intersticial crónica. En la figura 1 se observa la prevalencia de las enfermedades en un estudio que se llevó a cabo con 64 gatos con ERC.

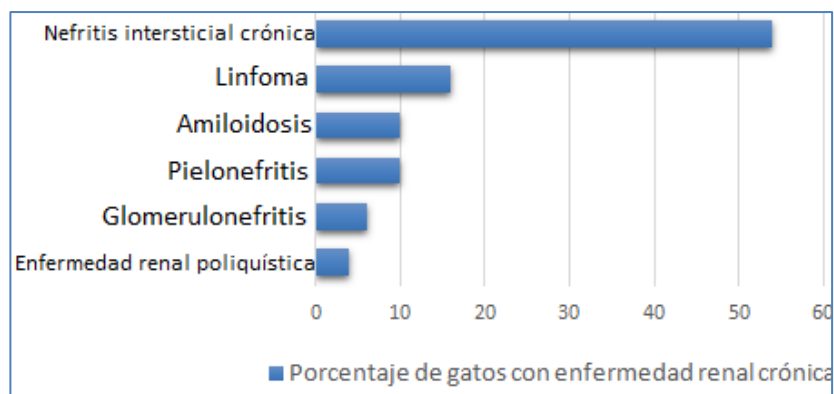


Figura 1. Distribución de las lesiones renales en 64 gatos con ERC (Adaptado de Reynolds y Lefebvre, 2013).

Además de las causas citadas, hay otros factores a los que se puede asociar el desarrollo de la enfermedad, como puede ser la exposición a fármacos nefrotóxicos (Tabla 2) (Grauer, 2010; Chew *et al.*, 2011; Brown *et al.*, 2016; Roura, 2016).

**Tabla 2.** Lista parcial de fármacos nefrotóxicos potenciales en perros y gatos (Grauer, 2010).

<b>Agentes terapéuticos</b>	Cloroformo
<b>Antimicrobianos</b>	Pesticidas
Aminoglucósidos	Herbicidas
Cefalosporinas	Disolventes
Nafcilina (especialmente en combinación con anestesia)	<b>Pigmentos</b>
Polimixinas	Hemoglobina
Sulfonamidas	Mioglobina
Tetraciclinas	<b>Agentes intravenosos</b>
<b>Antifúngicos</b>	Agentes de contraste radiográfico
Anfotericina B	<b>Agentes quimioterapéuticos</b>
<b>Antihelmínticos</b>	Cisplatino
Tiacetarsamida	Metotrexato
<b>Analgésicos</b>	Doxorubicina
Fármacos antiinflamatorios no esteroideos	<b>Anestésicos</b>
<b>Metales pesados</b>	Metoxifluorano
Plomo	<b>Agentes misceláneos</b>
Mercurio	Hipercalcemia
Cadmio	Veneno de serpiente
Cromo	Pasas de Corinto/ uvas
<b>Compuestos orgánicos</b>	
Etilenglicol	
Tetracloruro de carbono	

Aunque se revierta la causa primaria de la disfunción renal, no es posible una mejoría de la ERC, sin embargo, ésta no se desarrolla a corto plazo pues su progreso tiene lugar a lo largo de meses o años (Polzin *et al.*, 2005).

### 1.1.3 Fisiopatología

Según Grauer (2010), la fisiopatología puede considerarse a dos niveles:

- A nivel del riñón, responsable de la progresión del proceso.
- A nivel sistémico, responsable de la sintomatología observada.

#### i. A nivel del riñón

Los riñones juegan un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis del organismo, por lo que en una situación de ERC se verán afectados muchos sistemas orgánicos, estando la enfermedad asociada a alteraciones metabólicas y afectando al bienestar general del paciente (Bartges, 2012). El cambio patológico fundamental, asociado a la ERC, que se produce en el riñón es la destrucción de nefronas y la disminución de la TFG (Grauer, 2010). Esta destrucción lenta de las nefronas desencadena una serie de cambios hemoadaptativos compensatorios en las nefronas restantes, para lograr una TFG capaz de mantener la homeostasis del organismo. Esos cambios darán lugar a hipertrofia, hipertensión e hiperfiltración glomerular compensatoria (Jepson, 2016).

Tras la respuesta hemoadaptativa se desencadena en el riñón una alteración de la regulación del flujo sanguíneo, con dilatación de los vasos aferentes del glomérulo (mediada por las prostaglandinas), provocando un aumento de la presión en el glomérulo. Comienzan a aparecer lesiones en las paredes de los capilares glomerulares, aumentando la filtración de proteínas plasmáticas, y culmina con el deterioro glomerular y tubulointersticial. El objetivo de este tipo de respuesta es mantener la TFG total cuando las nefronas se pierden debido a la enfermedad, conservando así una función renal adecuada (Grauer, 2015). Aunque en un principio, esta respuesta trae beneficios, las alteraciones de la TFG terminan por ser perjudiciales hasta el punto en el que se perpetúa la pérdida de nefronas, convirtiendo la progresión de la enfermedad renal en un círculo vicioso y provocando la aparición de azotemia (Reynolds y Lefebvre, 2013; Jepson, 2016). Se reduce la TFG, produciendo un aumento de la concentración plasmática de sustancias que deberían ser eliminadas mediante excreción renal (Tabla 3). Este resultado es, en parte, responsable del conjunto de manifestaciones clínicas conocido como síndrome urémico.

**Tabla 3.** Moléculas que pueden aumentar su concentración plasmática en perros y gatos con ERC (Grauer, 2010).

Ácido úrico	Fenoles
Adenosinmonofosfato cíclico	Fosfatos
Aminoácidos	Gastrina
	Glucagón
Aminas aromáticas y alifáticas	Hormona del crecimiento
Amoníaco	Hormona paratiroidea
Compuestos guanadínicos	Indoles
Creatinina	Péptidos
Derivados purínicos y pirimidínicos	
Poliololes	Ribonucleasa
Renina	Urea

Además de participar en la excreción de los desechos metabólicos y mantenimiento del equilibrio hídrico y electrolítico, los riñones también funcionan como órganos endocrinos, en los que se sintetizan diversas hormonas peptídicas, observándose alteraciones de las mismas en la patogénesis de la ERC, como por ejemplo, la disminución de la producción de eritropoyetina (EPO) causa anemia no regenerativa, la disminución de calcitriol o el aumento de la hormona paratiroidea (PTH) contribuyen al hiperparatiroidismo secundario o el aumento de la secreción de gastrina que provoca gastritis (Grauer, 2010).

El sistema renina- angiotensina-aldosterona (SRAA) modula la presión sanguínea y el equilibrio hídrico, actuando en la hemodinámica renal y en la filtración glomerular (Jepson, 2016). En particular, la angiotensina II se caracteriza por ser un importante mediador de la evolución de la ERC ya que ejerce un fuerte efecto vasoconstrictor sobre la arteriola eferente, que contribuye a la hipertensión y aumento compensatorio de la filtración glomerular de las nefronas supervivientes, culminando en glomeruloesclerosis y aumento de flujo de proteínas, es decir, proteinuria (Figura 2) (Jepson, 2016). La lesión glomerular se ve potenciada, no solo por la hipertensión glomerular sino también por la existencia de proteinuria, que de por sí es perjudicial para el riñón.

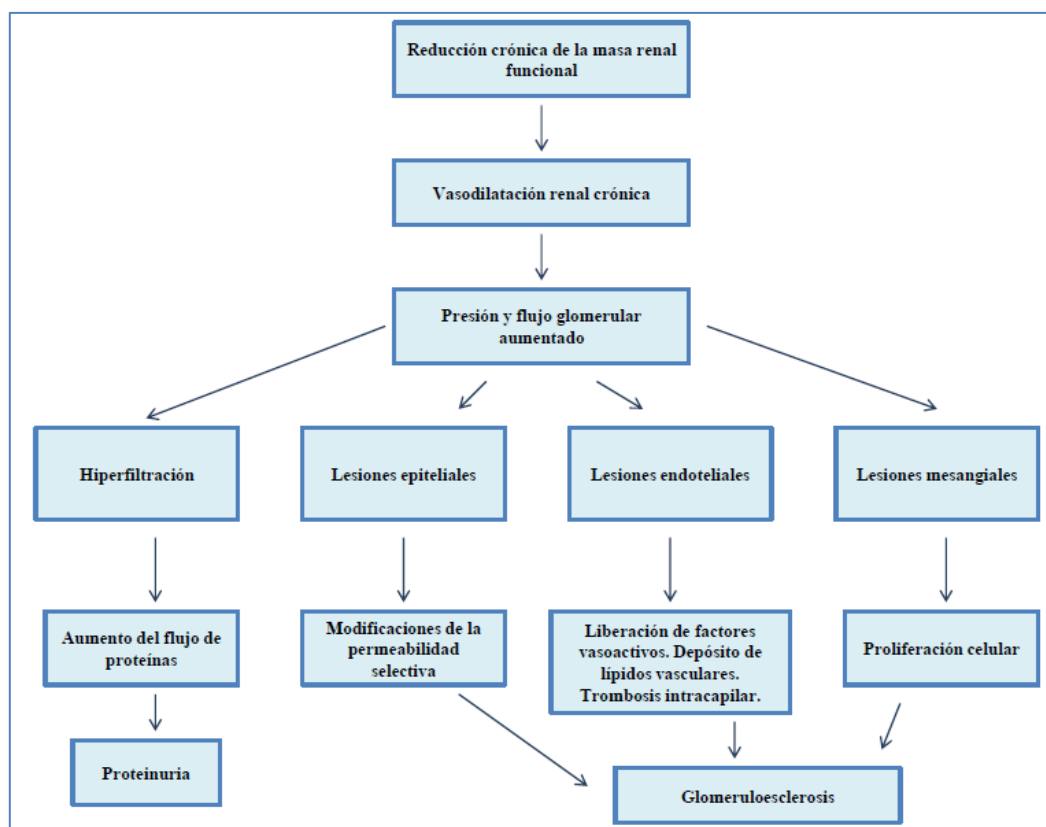


Figura 2. Papel principal de la hipertensión glomerular en el inicio y progresión de la lesión de las nefronas (Elliott y Lefebvre, 2010).

Por otra parte, la aldosterona también puede influir en el desarrollo de la ERC (Reynolds y Lefebvre, 2013) ya que provoca retención de sodio y agua, favoreciendo el desarrollo de hipertensión intraglomerular.

## ii. A nivel sistémico

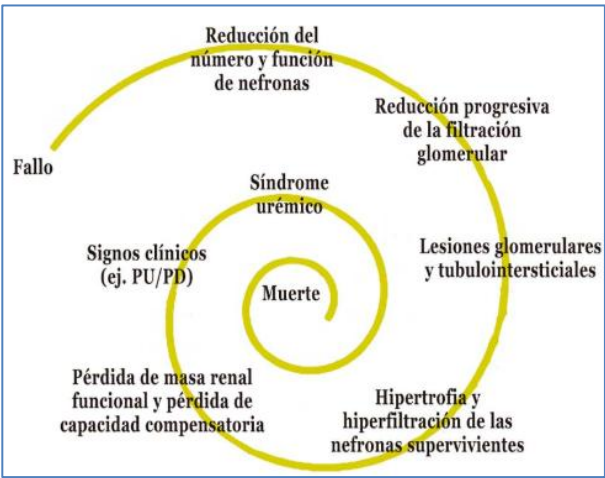
Puede presentarse hipertensión sistémica asociada muchas veces a la ERC por la disminución del filtrado glomerular de las nefronas dañadas. Uno de los principales problemas es la lesión que causa en los tejidos cuando ésta persiste durante tiempo (Brown *et al.*, 2007), influyendo así en la progresión de la ERC. Se manifiesta en los riñones como la aceleración de la disminución de la función renal, mortalidad, aumento de las crisis urémicas y/o aumento de la proteinuria (Brown, 2013a).

La hipoxia es otro de los factores que influyen en el desarrollo y progreso de la ERC. En el inicio de la enfermedad, la alteración de la estructura glomerular puede limitar la distribución de la sangre y, por lo tanto, de oxígeno al riñón. En una fase más avanzada surge la anemia, que implica también una menor distribución del oxígeno. Además, la hipoxia contribuye a la



formación de tejido conjuntivo fibroso, otro factor de progresión de la enfermedad (Jepson, 2016).

La hiperfiltración compensatoria en las nefronas no dañadas que tiene lugar en la ERC lleva a un estado de hiperactividad metabólica que provoca un aumento de la producción de radicales libres y, por tanto, a un estrés oxidativo. El estrés oxidativo renal tiene lugar cuando se produce el desequilibrio entre la producción de radicales libres y la disponibilidad de antioxidantes (Polzin *et al.*, 2005; Grauer, 2010).



*Figura 3.* Relación entre la lesión renal, pérdida de nefronas, adaptaciones renales compensatorias y progresión de la enfermedad renal crónica (Elliott y Lefebvre, 2010).

En resumen, el colapso de los mecanismos de compensación dará como resultado la acumulación de productos de desecho en sangre, unos niveles anormales de diferentes hormonas (ya sea por exceso o por defecto), la alteración del equilibrio hídrico y de electrolitos ácido-base. Todo en su conjunto desencadenará el conocido síndrome urémico (Tabla 4) (Grauer, 2010) que, inevitablemente, tendrá como fatídico desenlace la muerte del paciente (Figura 3).

**Tabla 4.** Componentes del síndrome urémico (Grauer, 2010).

Desequilibrios de sodio y agua	Intolerancia a los carbohidratos
Alteraciones neurológicas	Incompetencia inmunológica
Anemia	Osteodistrofia
Alteraciones del aparato gastrointestinal	Acidosis metabólica

## 1.2. Diagnóstico de la enfermedad renal crónica

La ERC se desarrolla de manera silenciosa durante meses o incluso años hasta que se vuelve sintomática, momento en el cual ya es irreversible (Brown, 2013b).

En la mayor parte de los casos, se realiza el abordaje y diagnóstico del paciente con ERC con el objetivo de establecer la causa primaria de la enfermedad y/o enfermedades concomitantes,

determinar la estabilidad de la función renal y tratar las enfermedades asociadas del paciente con una función renal disminuida (Elliott y Watson, 2009; Grauer, 2015). El diagnóstico precoz permite un tratamiento más adecuado y, por consiguiente, un aumento de la supervivencia (Grauer, 2015; Relford *et al.*, 2016).

La medición de la TFG se emplea para valorar la función renal ya que está directamente correlacionada con la masa funcional renal. El *gold standard* para medir la TFG sería el aclaramiento exógeno de inulina, la inulina no está unida a las proteínas plasmáticas y solo se elimina por la filtración glomerular (DiBartola, 2000). Las limitaciones para su uso residen en que, al ser un marcador exógeno, es necesario administrarla por vía endovenosa mediante infusión continua durante dos o tres horas para poder ponerla a una concentración plasmática constante (Robinson *et al.*, 1974; Ross y Finco, 1981). Este método supone elevados costes y dificultad de ejecución, lo que hace que no se use en la práctica clínica veterinaria (Kerl y Cook, 2005; Yukawa *et al.*, 2018).

Debido a la complejidad de la prueba, se recurre a métodos alternativos para diagnosticar ERC en los pacientes. Estos métodos consisten en una combinación de anamnesis y examen físico junto con diferentes pruebas complementarias. Una evaluación inicial exhaustiva, que abarque un hemograma completo, un perfil bioquímico, análisis y cultivo de orina y la determinación de la presión arterial, está indicada para planificar el tratamiento de mantenimiento que más se adecúe. Las pruebas de imagen complementan estos datos analíticos básicos y, en casos muy específicos, también la biopsia renal (Van Dongen y Heiene, 2013).

### **1.2.1. Anamnesis y examen físico**

En cuanto a la anamnesis, el veterinario debe tener en cuenta la epidemiología de la ERC y recopilar la máxima información posible: edad, sexo, raza, entorno físico, antecedentes de enfermedad renal o cardíaca, potencial exposición a fármacos nefrotóxicos, anestésicos, etc. (Van Dongen y Heiene, 2013; Greene *et al.*, 2014; Roura, 2016).

Según Polzin y colaboradores (2005), entre los signos clínicos se puede encontrar:

- Poliuria/Polidipsia (PU/PD)
- Pérdida de peso/mala condición corporal
- Letargia y postración
- Anorexia y vómitos
- Ocasionalmente aliento urémico y úlceras orales
- Palidez de mucosas como consecuencia de la anemia

- Signos neuromusculares como debilidad muscular, temblores, etc.
- Hiperparatiroidismo secundario
- Hipertensión: es de vital importancia su medición de cara a estadificar la enfermedad del paciente según la escala IRIS.

Se debe establecer el grado de deshidratación del paciente (Elliot y Watson, 2009; Brown, 2015; Grauer, 2015). Además, es necesario realizar una correcta palpación abdominal para verificar presencia de dolor, alteraciones a la palpación renal (riñones pequeños e irregulares o aumentados) y vejiga repleta de orina (Van Dongen y Heiene, 2013).

### **1.2.2. Prueba de imagen**

Las técnicas de diagnóstico por imagen (principalmente radiografía y ecografía) pueden ser de gran utilidad para establecer un diagnóstico, identificar o descartar causas que provoquen ERC, así como evaluar la función renal y el progreso de la enfermedad (Grauer, 2010).

### **1.2.3. Urianálisis**

Es imprescindible hacer análisis de orina a todos los pacientes sospechosos o predispuestos a desarrollar la enfermedad. Es un proceso poco costoso, simple y no invasivo que aporta información útil sobre el pronóstico y tratamiento de la enfermedad renal del paciente. Se debe determinar la densidad urinaria (DU) empleando el refractómetro, análisis del sedimento urinario y parámetros bioquímicos en orina como son la presencia de albúmina y otras proteínas (Polzin *et al.*, 2005).

- Proteinuria

En el caso de la proteinuria elevada, la concentración de albúmina plasmática se va a encontrar baja. La proteinuria se corresponde con la presencia de cantidades variables de proteína en orina, su evaluación permite confirmar la existencia de determinadas patologías y, por ello, es parte fundamental de la evaluación de la función renal (Polzin *et al.*, 2005; Syme, 2009; Van Dongen y Heiene, 2013).

La proteinuria puede evaluarse mediante diferentes técnicas de laboratorio, siendo las más frecuentes las *tiras colorimétricas*, la detección de microalbuminuria (MA), el cálculo del ratio albúmina-creatinina en orina (UAC) o el cálculo del ratio proteína – creatinina en orina (UPC) (Syme, 2009).

La *tira colorimétrica* es el método más empleado para la evaluación inicial de la proteinuria por su bajo coste y facilidad de empleo; es una prueba semicuantitativa que permite la detección de proteínas (principalmente albúmina) a partir de 30 mg/dL. Pueden obtenerse tanto falsos positivos (orina alcalina, sedimentos activos o contaminación con compuestos de amonio cuaternario) como falsos negativos (baja concentración de albúmina en orina o pH ácido). Por ello, es aconsejable evaluar la proteinuria mediante *tira colorimétrica* en muestras con un sedimento urinario inactivo y pH < 7.5. A su vez, deben interpretarse los resultados obtenidos con la DU, de tal modo que un mismo resultado en la tira indica una proteinuria más severa cuanto más baja sea la DU (Finco, 1995a; Elliot y Grauer, 2007).

Otra posible prueba rutinaria es la valoración del cultivo de la orina, puesto que las infecciones del tracto urinario son frecuentes en pacientes con ERC (Elliott, 2007).

#### 1.2.4. Biopsia renal

A pesar de que en la gran mayoría de casos la biopsia permite obtener un diagnóstico definitivo del tipo de alteración renal que presenta un paciente y aporta información sobre el grado de reversibilidad del mismo, no es una técnica habitual en la práctica clínica para el diagnóstico de ERC (Grauer, 2010; Brown, 2013b), esto se debe a que es una técnica invasiva, cara y no exenta de complicaciones.

#### 1.2.5. Análisis sanguíneos

Los parámetros que más se han empleado en análisis sanguíneos para el diagnóstico de ERC son los siguientes:

##### a) Creatinina

A pesar de que se considera un parámetro impreciso en relación a la TFG, la creatinina plasmática es de los marcadores renales que más se emplean en la práctica clínica veterinaria (Elliott y Watson, 2009).

La creatinina plasmática es el resultado de la ciclación de la creatina y la P-creatina (Figura 4), que están presentes mayoritariamente en el músculo y en los alimentos. Se produce a un ritmo casi constante y, tan pronto como llega

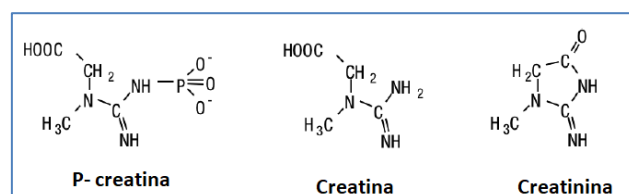


Figura 4. Estructuras moleculares de la P-creatina, creatina y creatinina.

a la corriente sanguínea, se filtra por el glomérulo, no siendo reabsorbida ni eliminada por los túbulos renales (Braun *et al.*, 2003). Esto explica que su concentración sanguínea esté principalmente relacionada con la función renal, de tal forma que, cuando la función renal se ve reducida, los valores de creatinina plasmática aumentan, lo que va acompañado generalmente de un aumento de los valores de urea. La relación entre la creatinina y la TFG representa una hipérbola (Figura 5). En las fases iniciales de la enfermedad se produce una variación prácticamente insignificante de creatinina, momento en que la TFG disminuye rápidamente, mientras que, en estadios avanzados, pequeños cambios en la TFG suponen grandes variaciones de la concentración de creatinina (Lefebvre *et al.*, 2015; Sparkes *et al.*, 2016).

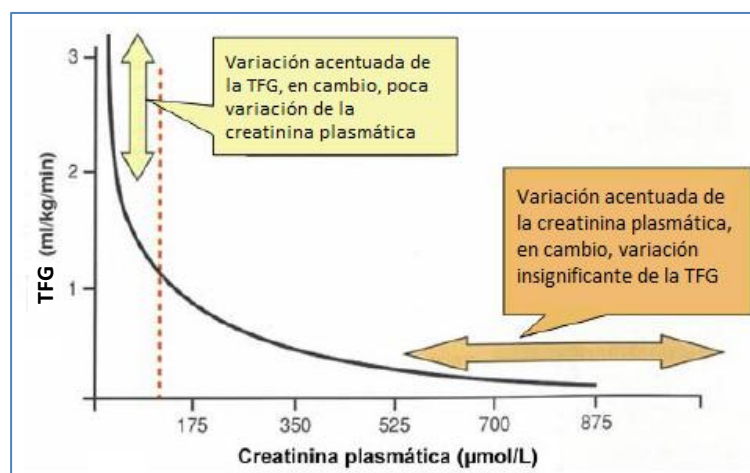


Figura 5. Relación entre la tasa de filtración glomerular y la concentración en plasma de creatinina (Adaptado de Heiene y Lefebvre, 2007).

#### b) Urea

La urea es una sustancia sintetizada en el hígado, procede del catabolismo de aminoácidos y es eliminada casi exclusivamente por los riñones (Polzin *et al.*, 2005). La concentración de urea, al igual que la de creatinina está influenciada por varios factores extrarrenales, como son aquellas situaciones que aumentan el catabolismo proteico o la exposición a fármacos (Polzin *et al.*, 2005; Brown, 2015).

Se calcula por medio del nitrógeno ureico en sangre (BUN por sus siglas en inglés), que se corresponde con la cantidad de nitrógeno en forma de urea que circula por el torrente sanguíneo (Polzin *et al.*, 2005).

Es aconsejable que la creatinina y urea se determinen a la vez, aumentando su sensibilidad y especificidad como parámetros indicadores de la TFG. En cualquier caso, una vez se ha descartado los factores extrarrenales que pueden influir en el resultado de sus niveles, un incremento en la concentración de estas moléculas implica, por lo menos, una pérdida del 75% de la masa funcional renal (Hall *et al.*, 2014a; Hall *et al.*, 2016).

c) Iones

También se puede evaluar la funcionalidad de los riñones en el balance electrolítico y en el equilibrio hídrico mediante los niveles de fósforo, calcio y potasio (Tabla 5).

**Tabla 5.** Principales alteraciones bioquímicas en pacientes con ERC (Adaptado Grauer, 2010; Chew *et al.*, 2011; Brown, 2013b).

Parámetro	Comentario
<b>Fósforo</b>	Los niveles de fósforo pueden encontrarse normales en la fase inicial o pueden estar aumentados en una fase tardía asociada a la mineralización y fibrosis renal, que resultan de la disminución de la excreción renal de fosfatos. La hiperfosfatemia está relacionada con incremento de la mortalidad
<b>Calcio</b>	En pacientes con ERC la determinación del calcio total no permite estimar con precisión niveles de calcio iónico. Por ello, en estos casos, es aconsejable determinar tanto el calcio total como el iónico.
<b>Potasio</b>	Los niveles de potasio pueden encontrarse disminuidos en una fase inicial debido a la excreción renal o a un menor aporte, o pueden encontrarse aumentados en los estadios finales en los que exista oliguria/anuria, aunque en la mayoría de las ocasiones el potasio se encontrará normal. La hipopotasemia es una alteración más frecuente en gatos que en perros, y es posible que contribuya al deterioro de la función renal. La hiperpotasemia ha sido reconocida recientemente en perros con ERC.

### 1.3. Nuevos biomarcadores

Tal y como se ha expuesto en los apartados anteriores, existen diferentes pruebas diagnósticas y marcadores de daño renal en sangre y orina que son ampliamente utilizados, sin embargo, tienen sus límites. Debido a esto y a la importancia de un buen diagnóstico y manejo de la ERC del paciente, sigue siendo esencial la búsqueda e identificación de nuevos marcadores de diagnóstico precoz de la enfermedad. Diferentes estudios llevados a cabo recientemente (Quimby, 2015) manifiestan que existen buenos candidatos, entre los que encontramos el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23), la cistatina C y la dimetilarginina simétrica (SDMA), sobre ésta última ya se han desarrollado pruebas comerciales en veterinaria, mientras que el resto aún sigue en estudio. Por ello, la SDMA es el objetivo de esta revisión bibliográfica.

## 2. OBJETIVOS

Los principales objetivos de este trabajo son:

- Revisar los aspectos por los que la SDMA se considera un buen biomarcador de enfermedad renal crónica, ya que presenta una elevada correlación entre su concentración sanguínea y la Tasa de filtración glomerular.
- Revisar las principales ventajas que presenta la SDMA sobre la creatinina (parámetro más utilizado actualmente), lo que supone que sea un biomarcador más adecuado para el diagnóstico de los estadios iniciales de la enfermedad renal crónica.
- Revisar los principales métodos de valoración de la SDMA, así como el considerado *gold standard* para su medición y la única prueba comercializada actualmente en la práctica clínica veterinaria.

### 3. EXPOSICIÓN DEL TEMA

#### 3.1. Estructura y descubrimiento de la SDMA

La SDMA es una molécula endógena que se encuentra de manera natural en el plasma y en los tejidos, y que se excreta en la orina, junto con su isómero estructural dimetilarginina asimétrica (ADMA), ambas sintetizadas a partir del aminoácido arginina (Vallance y Leiper, 2004).

Estas moléculas presentan claras diferencias en sus estructuras. En la ADMA se posicionan dos grupos metilo en uno de los átomos de nitrógeno terminales del grupo guanidinio de la arginina, mientras que la SDMA presenta un grupo metilo localizado en cada uno de los nitrógenos terminales de guanidinio. Son, por tanto, isómeros estructurales el uno del otro (Tain y Hsu, 2017). En la Figura 6 podemos ver sus estructuras.

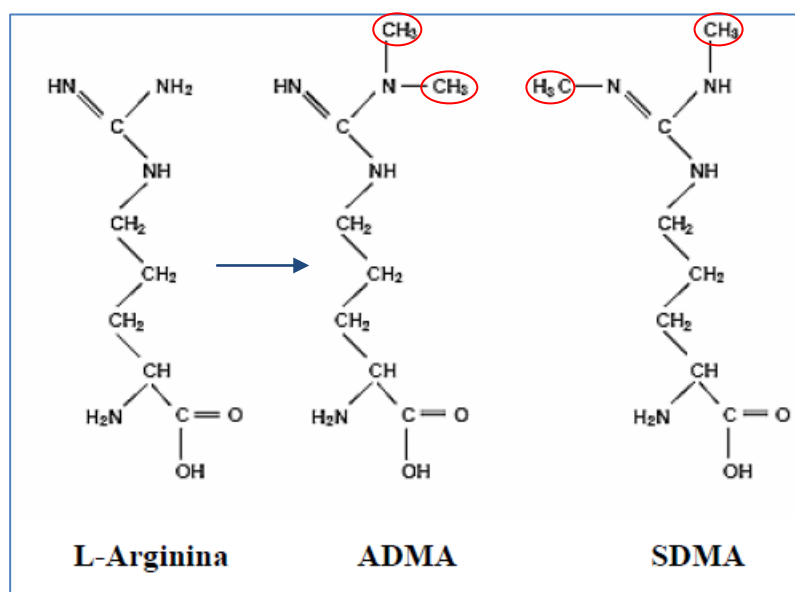


Figura 6. Estructuras moleculares de la L-arginina y dimetilargininas endógenas.

La SDMA fue aislada y descrita por primera vez en 1970, cuando se identificó como aminoácido que se elimina principalmente a nivel renal (Kakimoto y Akazawa, 1970). Se ha observado que es constituyente natural del plasma y orina en humanos (Kakimoto y Akazawa, 1970; Schwedhelm y Böger, 2011).

La posibilidad de utilizar SDMA como marcador renal comenzó a emerger tras un estudio realizado en 1992 en pacientes en hemodiálisis. En este estudio se comprobó que los niveles de SDMA estaban elevados. Se pudo confirmar que la SDMA es excretada mayoritariamente en orina vía renal, sin embargo, no se pudo confirmar que fuese un adecuado biomarcador renal ya que no se identificó la asociación de la molécula con la patogénesis de la ERC (Vallance *et al.*, 1992).



Más tarde, en 1997, se llevó a cabo un estudio de investigación en 135 personas con ERC, donde pudo observarse una elevada correlación entre las concentraciones en suero y orina de SDMA y la disminución de la función renal al estimar la TFG con el aclaramiento de la creatinina. Esta observación puso de manifiesto la SDMA como buen biomarcador de enfermedad renal (Marescau *et al.*, 1997).

El primer estudio realizado en veterinaria se llevó a cabo con 69 gatos con ERC e hipertensión. En este estudio se confirmó la buena correlación entre los niveles de SDMA y los de creatinina (Jepson *et al.*, 2008). A partir de este momento la SDMA se consideró también un buen biomarcador renal de ERC en el área de la veterinaria.

## **3.2. Metabolismo de la SDMA**

### **3.2.1. Síntesis**

SDMA se genera por metilación de la cadena lateral R del aminoácido L-arginina presente en numerosas proteínas y especialmente abundante en las histonas que forman parte de la estructura de los cromosomas. La metilación es un proceso de adición, de carácter irreversible que está catalizado por las enzimas proteína-arginina-metiltransferasas (PRMTs) (Clarke, 1993; McBride y Silver, 2001) y da lugar a las dimetil-L-argininas (Bedford y Richard, 2005).

Existen dos tipos de PRMTs. Las de tipo I catalizan la síntesis de ADMA mientras que las de tipo II catalizan la síntesis de SDMA (Schwedhelm y Böger, 2011; Tain y Hsu, 2017).

Cuando las proteínas que contienen residuos de arginina metilada son degradadas por proteólisis, las dimetil-argininas son liberadas al citosol celular. En este momento pasan a ser moléculas dimetil-argininas libres que, más tarde, serán liberadas a la circulación sanguínea (Hall *et al.*, 2014a).

### **3.2.2. Degradación**

La ADMA y SDMA libres comparten un proceso de transporte común con la L-arginina y, como tal, pueden moverse dentro o fuera de las células gracias a la familia de transportadores de aminoácidos catiónicos (CAT) (Teerlink *et al.*, 2009).

Aunque las vías de síntesis de estas dos moléculas sean similares, sus procesos de eliminación son diferentes (Relford *et al.*, 2016).

Una persona adulta sana produce aproximadamente 60 mg de ADMA por día (Schepers *et al.*, 2014), de los cuales solo el 20% es excretado en orina vía renal (Bode-Böger *et al.*, 2007), mientras que el 80% restante puede tener diferentes destinos (Figura 7):

- a) Hidrólisis enzimática de la ADMA a citrulina (L-Cit) y dimetilamina (DMA) (Bode-Böger *et al.*, 2007), este proceso está catalizado por la enzima dimetilarginina dimetilaminohidrolasa (DDAH) (McDermott, 1976; Ogawa *et al.*, 1987; Cooke, 2000; Achan *et al.*, 2003) y tiene lugar tanto a nivel intracelular como a nivel renal (Tain y Hsu, 2017).
- b) Transaminación por la enzima alanina glyoxilato aminotransferasa 2 (AGXT2). Ésta es una aminotransferasa mitocondrial expresada principalmente en el riñón, que cataliza la transformación de ADMA en ácido valérico  $\alpha$ -keto- $\delta$ -(N,N Dimetil Guanidino) (DGV) (Rodionov *et al.*, 2009; Tain y Hsu, 2017).

Los niveles de SDMA son aproximadamente la mitad de lo producido de ADMA (Tain y Hsu, 2017) pero más del 90% es eliminado en orina (Kielstein *et al.*, 2002, Schwedhelm y Boger, 2011). Además se observó también un aclaramiento hepático en personas (Siroen *et al.*, 2005), lo que indica que niveles elevados de SDMA pueden ser indicativos de síndrome hepatorenal (SHR) (Schepers *et al.*, 2014).

Otra diferencia entre la ADMA y SDMA es que, en esta última la degradación enzimática no parece ser un factor importante en su eliminación, aunque sí es posible en cierto grado (Siroen *et al.*, 2005; Schwedhelm y Böger, 2011) y, en particular, la AGXT2 que está presente en el hígado y en riñón, pudiendo metabolizar la SDMA (Kittel *et al.*, 2013). Sin embargo, ha recibido relativamente poca atención y la vía metabólica de este mecanismo aún no se conoce debidamente (Kittel *et al.*, 2013).

Las rutas bioquímicas relacionadas con la síntesis y degradación de ADMA y SDMA se ilustran en la figura 7.

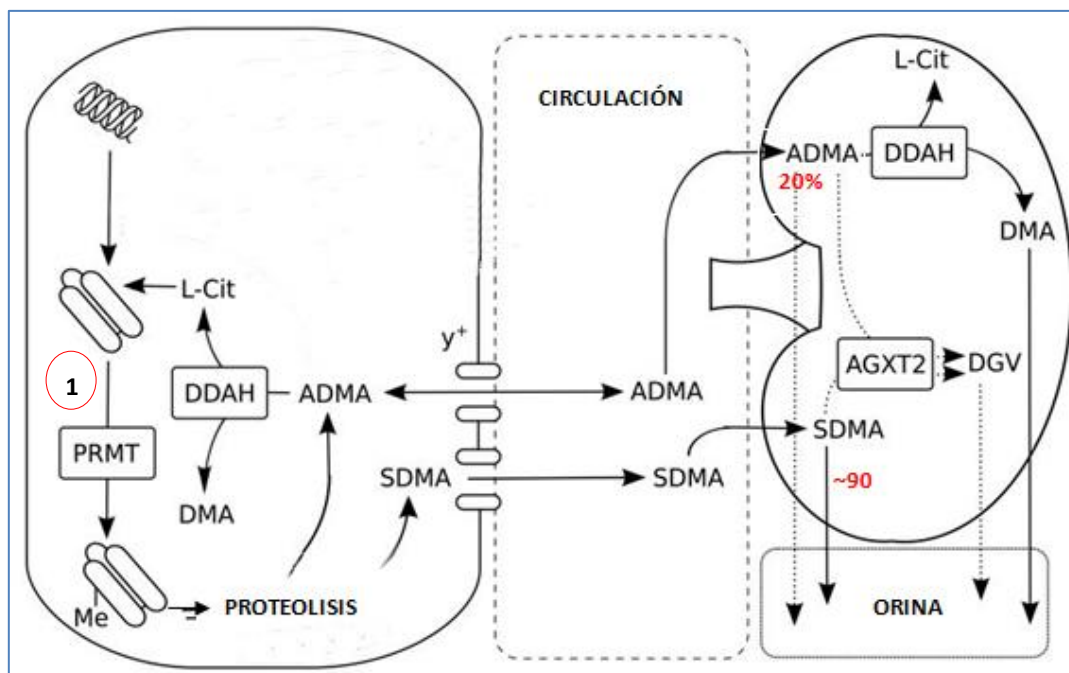


Figura 7. Esquema sobre el metabolismo de ADMA y SDMA. En resumen, la síntesis comienza con la metilación del aminoácido L-arginina gracias a la familia de enzimas PRMT (1), que metilan los residuos de arginina incorporados a la proteína para generar aminoácidos arginina metilados. Las PRMTs tipo I generan ADMA y las PRMTs tipo II SDMA. Gracias a la DDAH, la ADMA puede ser metabolizada a citrulina y dimetilamina; o en su lugar, liberarse a la circulación junto con la SDMA tras el proceso de proteólisis. La AGXT2, una aminotransferasa mitocondrial expresada principalmente en el riñón, puede metabolizar la ADMA y SDMA. El 20% de ADMA y cerca de más del 90% de SDMA serán excretados en orina vía renal (Tan y Hsy, 2017).

### 3.3. Uso clínico

#### 3.3.1. SDMA como biomarcador renal

Como se comentó en la introducción, el cálculo de la TFG mediante la medición del aclaramiento exógeno de inulina sería el *gold standard* como método de diagnóstico de la ERC, pero presenta como desventaja su elevado coste y dificultad de ejecución (Kerl y Cook, 2005; Yukawa *et al.*, 2018). La determinación de la creatinina que, aunque es actualmente la más utilizada en la práctica clínica, tampoco es la prueba ideal, pues sus niveles pueden verse alterados por causas extrarrenales (Hokamp y Nabity, 2016). Por estos motivos resulta interesante la búsqueda de un nuevo biomarcador más sensible y específico que la creatinina, de forma que permitiese identificar la presencia o ausencia de ERC en un paciente independientemente de su raza, tamaño o edad (Relford *et al.*, 2016). La SDMA es un buen candidato, pues se trata de una molécula de tamaño reducido, su peso molecular es de 202

g/mol, y presenta una carga positiva a pH fisiológico, lo que facilita su libre filtración glomerular (Relford *et al.*, 2016).

Estudios llevados a cabo en medicina humana (Schepers *et al.*, 2014) en relación a la concentración de ADMA y SDMA en el plasma y la capacidad de excreción renal verificaron que la asociación existente entre la SDMA y la TFG era más fuerte que la existente con la ADMA. Además, en una revisión llevada a cabo por Schwedhelm y Böger (2011) se manifiesta que, a pesar de que la SDMA sufra también degradación enzimática, su excreción renal es igual o superior al 90%, por tanto, a pesar de que los valores de ambas dimetilargininas aumenten en pacientes con ERC, los de SDMA son más elevados, lo que convierte a esta molécula en un biomarcador renal más adecuado (Schwedhelm y Böger, 2011). A su vez, la reabsorción y la secreción tubular no afectan a la eliminación de SDMA en la orina (Grauer, 2016).

Numerosos estudios han obtenido resultados que confirman la buena correlación anteriormente mencionada entre la SDMA y la TFG, un ejemplo de ello es un estudio realizado por Hall y colaboradores (2014a), donde se analizaron los valores de SDMA en 21 gatos con ERC, cuyas edades estaban comprendidas entre 1 y 19 años y en 21 gatos sanos de más de 10 años, comparándolos con los valores de creatinina y de TFG. Estos animales se evaluaban anualmente mediante una exploración física, hemograma, análisis químicos y urianálisis. Se archivaron todos los resultados y se congelaron las muestras de suero para la realización de análisis retrospectivos. Los valores de SDMA y creatinina se obtuvieron a partir de las muestras de suero congeladas, la TFG se midió únicamente en gatos geriátricos sanos. Tras este estudio, se comprobó la existencia de una correlación positiva entre las concentraciones séricas de SDMA y de creatinina ( $r=0.72$ ) y una correlación negativa entre la SDMA y la TFG ( $r= -0.79$ ), lo que confirmó la posibilidad de usar la SDMA como indicador de enfermedad renal. Además, este parámetro tiene como ventaja su elevada sensibilidad y especificidad, 100% y 91% respectivamente, en este estudio solo se produjeron dos falsos positivos.

### **3.3.2. Ventajas SDMA frente a la creatinina**

Al igual de lo que sucede en la práctica clínica humana, la valoración de la concentración de creatinina en sangre es actualmente el parámetro más utilizado en la práctica clínica veterinaria ya que, tal y como se explicó en la introducción, su concentración sanguínea está principalmente relacionada con la función renal (Lefebvre *et al.*, 2015). Sin embargo, en animales se da el inconveniente de que los valores de creatinina pueden verse alterados debido a causas extrarrenales como la dieta (Watson *et al.*, 1981), condiciones clínicas (Hokamp y Nabity, 2016), edad (Reynolds *et al.*, 2010; Rosset *et al.*, 2012; Rortveit *et al.*, 2015) y raza del animal

(Feeman *et al.*, 2003; Misbach *et al.*, 2014). En varios estudios donde se valoraron los niveles de SDMA en animales de experimentación, se ha observado que dichos factores extrarrenales no muestran influencia estadísticamente significativa y/o clínicamente relevante sobre la concentración de SDMA (Pedersen *et al.*, 2006; Hall *et al.*, 2015; Hokamp y Nabity, 2016).

- a) Dieta: la dieta conforma una de las causas extrarrenales que influyen en el nivel de creatinina. Se llevó a cabo un estudio realizado por Watson y colaboradores (1981) en seis perros, los cuales se alimentaron con carne húmeda suave, cruda y hervida. En este estudio se pudo observar que, tras la ingestión de la carne, aumentaron las concentraciones de creatinina en todos los perros. Los niveles aumentaron de manera persistente durante varias horas en los que se alimentaron con carne hervida, mientras que las dietas húmedas crudas y suaves llevaron a un aumento inicial que, posteriormente, disminuyó. Estos hallazgos apoyan que, cuando se mida el nivel de creatinina, el paciente debe encontrarse en ayuno con el fin de determinar de manera precisa la función renal.

En cambio, no parece que la dieta influya sobre la SDMA, ni siquiera con la suplementación de arginina (Kakimoto y Akazaya, 1970; Päiva *et al.*, 2004; Rytlewski *et al.*, 2005). En un ensayo dietético en el que participaron perros sanos se comparó una dieta renal con/sin suplementación de L-carnitina y aceite de pescado, donde se observó que los niveles de SDMA disminuyeron significativamente durante los 6 meses que administraron la dieta (de 13.5 a 6.5  $\mu\text{g/dL}$ ), los autores presentaron la hipótesis de que este descenso no se debe a la influencia de la dieta, sino a la mejoría de la función renal secundaria a la nutrición y que, por lo tanto, se puede emplear la SDMA para monitorizar la respuesta renal a intervenciones nutricionales (Hall *et al.*, 2015).

- b) Condiciones clínicas: Entre las principales limitaciones de la creatinina se encuentra su dependencia de la masa muscular (Figura 8) (Belshaw, 1995), de forma que en pacientes caquéticos, geriátricos o muy jóvenes pueden encontrarse valores disminuidos de creatinina, mientras que

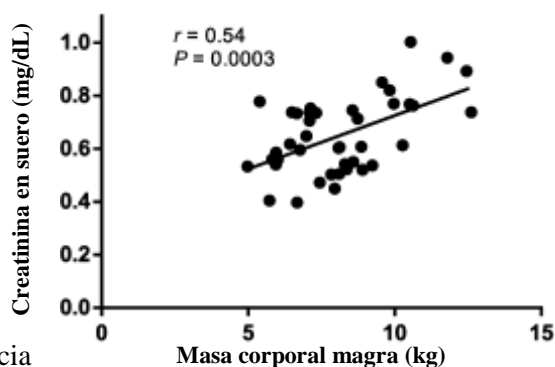


Figura 8. Relación entre la masa corporal magra y la concentración de creatinina en suero en perros sanos. La concentración de creatinina en suero está correlacionada positivamente con la masa corporal magra ( $r=0.54$ ;  $P=0.0003$ ) (Hall *et al.*, 2015).

en pacientes musculosos se pueden observar valores elevados, llevando a confusión (Braun *et al.*, 2003). Además, el nivel de creatinina puede subestimar el grado de enfermedad renal presente en el animal si ha habido pérdida de masa muscular debido a la edad o alguna enfermedad crónica, en especial enfermedades que cursen con pérdida de proteínas, cáncer o ERC. Por lo tanto, aún con un riguroso control de la creatinina a largo plazo en un paciente individual, es

un indicador poco fiable de la TFG si a la vez se observa pérdida de la masa muscular. En cambio, la SDMA no se ve afectada por este factor, como ejemplo se encuentra el estudio realizado por Hall y colaboradores (2015), donde se puso de manifiesto la no correlación entre esta molécula y la masa muscular (Figura 9) (Hall *et al.*, 2015).

Otros condicionantes de la concentración de creatinina son el estado de hidratación (deshidratación de más del 5% aumenta

los valores) y volumen sanguíneo, así como una obstrucción o ruptura del tracto urinario (Hokamp y Nabity, 2016). Por lo tanto, se deben tener en cuenta estos factores a la hora de interpretar los niveles de creatinina, pues es muy común que el paciente se presente en consulta caquéctico y deshidratado (Lefebvre *et al.*, 2015).

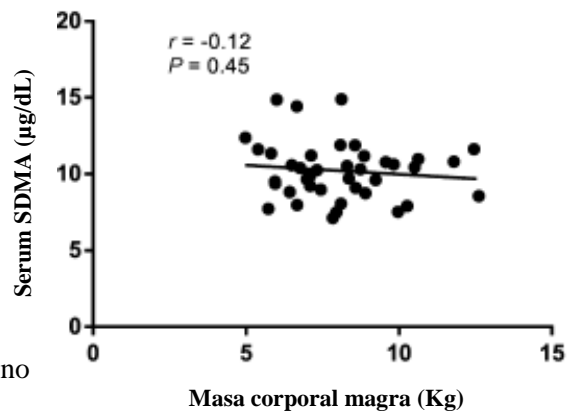


Figura 9. Relación entre la masa corporal magra y la concentración de SDMA en perros sanos de diferentes edades. SDMA no está correlacionada con la masa corporal magra ( $r = -0.12$ ;  $P = 0.45$ ) (Hall *et al.*, 2015).

- c) Edad: tras un estudio de investigación realizado en cachorros sanos en crecimiento cuya edad estaba comprendida entre los 2 meses y el año, no se pudo observar correlación entre la SDMA y la edad; al contrario que la creatinina que, sí se ve condicionada por esta variable, se debe seguramente a que cachorros y pacientes geriátricos presentan menor masa muscular (Nabity *et al.*, 2015).
- d) Raza: se realizó un estudio de investigación con 60 perros, de los cuales 30 eran Galgos y el resto pertenecía a otras razas, donde se manifestó que los perros de raza Galgo presentan mayores concentraciones de creatinina en suero que el resto de razas (Figura 10). Los autores presentaron como hipótesis que la razón de estos mayores niveles de creatinina puede atribuirse a la historia de estos animales como perros de caza y

carreras, lo que les ha llevado a desarrollar mayor masa muscular (Feeman *et al.*, 2003). En la SDMA, en cambio, no se ha encontrado relación entre la raza y un aumento de la concentración de esta molécula en suero (Hokamp y Nabity, 2016).

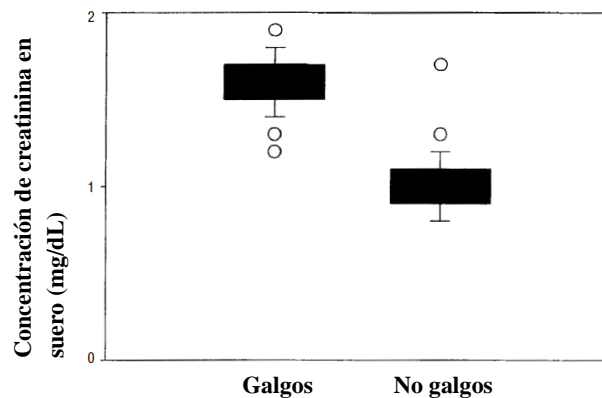


Figura 10. Concentraciones de creatinina en suero en Galgos vs. en no Galgos. El cuadrado en el centro de la gráfica representa el valor de la mediana. Los límites superiores e inferiores de las cajas representan los percentiles 25 y 75. Los bigotes representan los percentiles 10 y 90 (Feeman, 2003).

Otra desventaja que presenta la creatinina es que sus niveles no sobrepasan los límites de los intervalos de referencia laboratoriales hasta que no se ha perdido un 75% de la masa funcional renal (Finco y Duncan, 1976; Finco *et al.*, 1995b). Por ello, en el momento en que se observa un aumento de la creatinina en ERC, la pérdida de nefronas es a menudo irreversible llevando a un mal pronóstico a largo plazo (Braun *et al.*, 2003; Grauer, 2016). En cambio, la SDMA se incrementa con tan solo una pérdida del 40%, habiéndose dado casos en los que ha aumentado con una pérdida del 25% (Hall *et al.*, 2014b), permitiendo así obtener un diagnóstico más precoz.

Finalmente, la SDMA se detecta en una media de 9.8 meses (rango de 2.2 – 27 meses) antes que la creatinina (Hall *et al.*, 2016), de nuevo una causa más que justifica su aptitud como mejor biomarcador renal de diagnóstico precoz de ERC.

Con todo lo expuesto surge la duda de si la SDMA puede sustituir a la creatinina en el diagnóstico de ERC, sin embargo, debido a que los estudios aún son muy recientes la IRIS recomienda que se analicen ambos parámetros de manera conjunta.

### 3. 4. Valoración SDMA

#### 3.4.1. Métodos de valoración

Hasta ahora, se han realizado numerosos estudios de investigación en personas y animales de compañía para cuantificar los niveles de SDMA. Para ello se han empleado diferentes técnicas analíticas que incluyen cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) (Teerlink *et al.*, 2002),

la cromatografía líquida con detección espectrométrica de masas (LC-MS y LC-MS/MS) (Martens-Lobenhoffer *et al.*, 2004; Hui *et al.*, 2012), la cromatografía de gases (GC)-espectrometría de masas (EM) (Tsikas *et al.*, 2011) y ELISA (Schulze *et al.*, 2004).

El intervalo de referencia para la SDMA establecido para perros y gatos es 0-14µg/dL (Bilbrough *et al.*, 2018), los intervalos de referencia para otras especies están aún en curso. Ya que la SDMA muestra un rango de concentraciones normales muy estrecho, es de gran importancia una alta precisión analítica para distinguir entre concentraciones que son normales y aquellas que se encuentran ligeramente elevadas (Tsikas, 2008).

La medición de SDMA por cromatografía líquida con espectrómetro de masa (LC-MS) es actualmente considerada el *gold standard*, ya que detecta de forma única y precisa la molécula. El inconveniente que trae es que es bastante costosa, lenta y no se encuentra fácilmente disponible, suponiendo un gran inconveniente para la práctica clínica rutinaria (Tain y Hsu, 2017).

### **3.5. IDEXX SDMA TEST <sup>TM</sup>**

Una necesidad en la práctica clínica veterinaria era disponer de la prueba exacta que aportase rentabilidad y ahorro de tiempo en obtener los resultados de los niveles de SDMA, y así poder incluirse dentro del perfil químico de rutina.

Por ello, IDEXX Laboratories, patentó la prueba comercial IDEXX SDMA<sup>TM</sup> Test, con una actuación similar a la LC-MS. Se trata de un test de alto rendimiento y con elevada precisión, que consiste en un inmunoensayo homogéneo de competición (ELISA), utiliza un conjugado de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y anticuerpos monoclonales anti-SDMA para cuantificar SDMA en suero y plasma de gatos y perros. Es, hasta ahora, la única prueba SDMA comercialmente disponible que ha sido aprobada para su uso en perros y gatos (Nabity *et al.*, 2015; Patch *et al.*, 2015). Su validez fue confirmada comparando los resultados obtenidos con esta prueba y los obtenidos a través de LC-MS (Relford *et al.*, 2016).

Se necesita una cantidad mínima de 0.5 mL de suero para realizar la prueba. SDMA es estable en suero y plasma canino y felino durante al menos 7 días a 20°C, 14 días a 4°C y con hasta 3 ciclos de congelación y descongelación (entre - 80°C y temperatura ambiente) (Nabity *et al.*, 2015). La lipemia y la ictericia no afectan al resultado de análisis de SDMA, tampoco la hemólisis moderada (Patch *et al.*, 2015).

Tras numerosos estudios se ha podido demostrar que el empleo de la SDMA como biomarcador renal ayuda a los veterinarios a detectar de manera precoz la enfermedad renal crónica en más del doble de perros y gatos que los parámetros tradicionales (Hall *et al.*, 2015). Gracias a la



incorporación de este parámetro en el perfil químico de rutina, se cuenta con una de las bases más extensas sobre la prevalencia de la enfermedad renal en mascotas. La figura 11 muestra que el 11% de los gatos y el 6% de los perros presentaban un aumento de creatinina por encima del límite del intervalo de referencia. En cambio, con la pruebas de SDMA se han identificado a otro 17% de gatos y 7% de perros con unos resultados elevados de SDMA y valores normales de creatinina. Lo que indica que esta prueba puede diagnosticar la enfermedad con una frecuencia 2.5 veces mayor en gatos y 2.2 veces mayor en perros, en comparación con los métodos tradicionales (Bilbrough *et al.*, 2016).

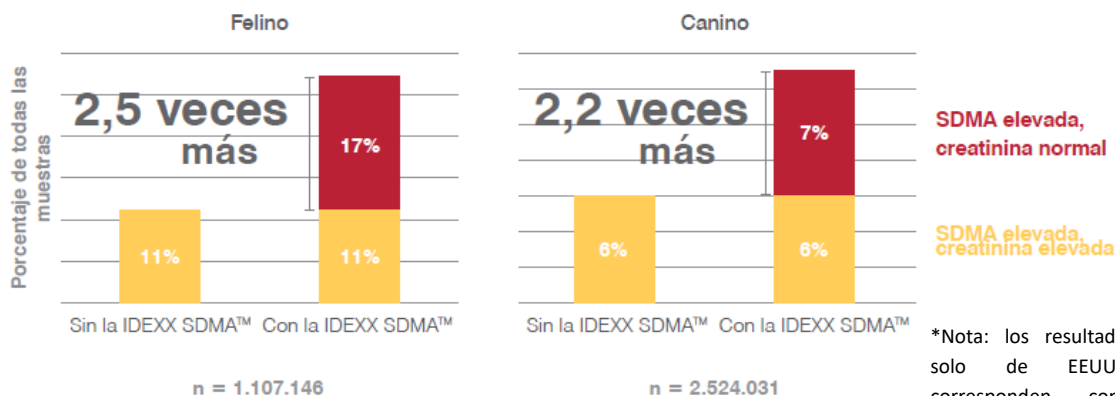


Figura 11. Prevalencia de la enfermedad renal crónica antes y después de valorar los niveles de SDMA (Hall *et al.*, 2015; Bilbrough *et al.*, 2016).

También se manifiesta que la prevalencia de la ERC aumenta con la edad, ya que la SDMA se eleva con más frecuencia a medida que las mascotas envejecen (Bilbrough *et al.*, 2016). Se puede observar en las figuras 12 y 13, donde se establecen las prevalencias en base a los mismos resultados recogidos anteriormente.

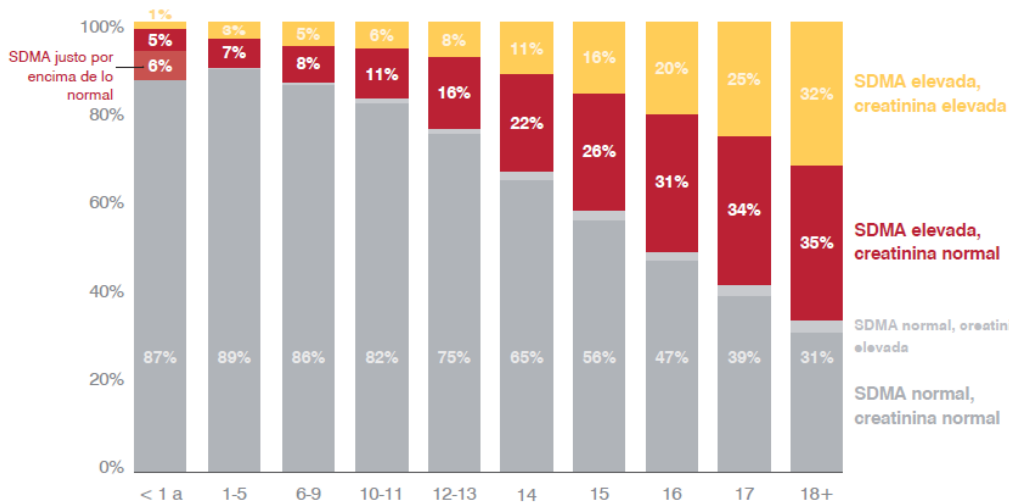


Figura 12. La prevalencia de la enfermedad renal aumenta con la edad en gatos (n= 1.107.146) (Bilbrough *et al.*, 2016).

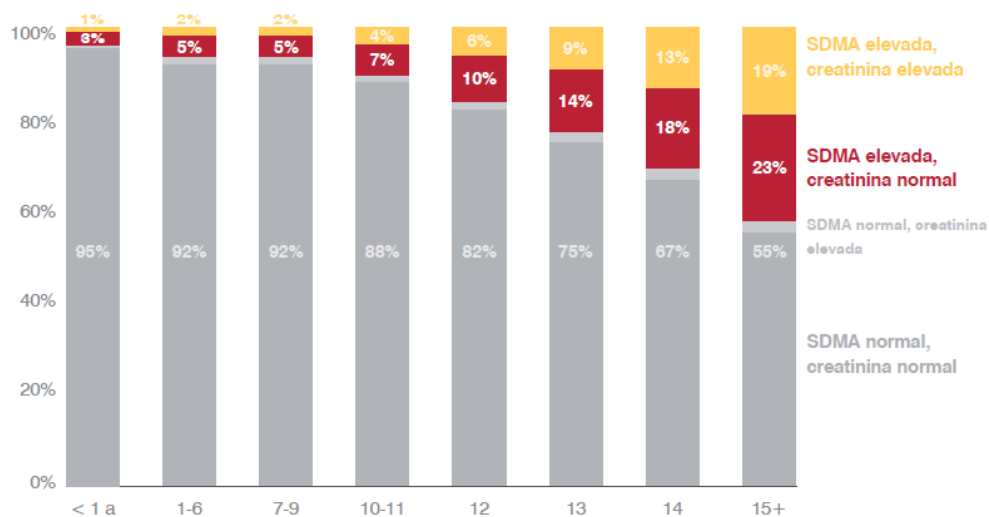


Figura 13. La prevalencia de la enfermedad renal aumenta con la edad en perros (n= 2.524.031) (Bilbrough *et al.*, 2016).

### 3.6. Estadificación y diagnóstico con parámetros convencionales y SDMA

Una vez establecido el diagnóstico de ERC y habiendo sido estabilizado el paciente, la estadificación de la enfermedad puede ayudar a los clínicos a enfocar sus esfuerzos diagnósticos y de tratamiento (Grauer, 2010). Es por ello que en 1998 se decidió fundar la IRIS para ayudar en la práctica veterinaria en la obtención de un diagnóstico y tratamiento adecuados de la enfermedad renal en perros y gatos. Sus miembros crearon pautas estandarizadas de estadificación con el fin de educar y alentar las mejores prácticas veterinarias, controlando así la enfermedad renal después del diagnóstico (Relford *et al.*, 2016). Esta guía de estadificación es aceptada por la Sociedad Veterinaria Europea y Americana de Nefrología y Urología.

La IRIS propuso un sistema de estadificación para la ERC basado en la concentración de creatinina en el paciente estable (pacientes con crisis urémicas deben ser estabilizados previo a su clasificación). Las concentraciones de creatinina se deben interpretar de acuerdo con la densidad específica urinaria y los hallazgos del examen físico con el fin de descartar causas prerrenales y postrenales de azotemia (Braun *et al.*, 2003).

Se establecen de esta manera 4 fases o estadíos:

**Tabla 6.** Sistema de estadificación para la creatinina sérica de la ERC (IRIS, 2017).

<b>Etapas</b>	<b>Creatinina mg/dL</b>	<b>Comentarios</b>
<b>I</b>	<1.6mg/dL gatos <1.4 mg/dLperros	Sin azotemia. Nefropatía confirmada por la presencia de alguna anormalidad renal (disminución de la capacidad para concentrar la orina, palpación renal anormal, hallazgos de imagen anormales, proteinuria renal, resultados de biopsia, incremento seriado de la creatinina).
<b>II</b>	1.6-2.8 mg/dL gatos 1.4-2.0 mg/dL perros	Azotemia renal leve (el extremo inferior del intervalo se sitúa en los límites de la normalidad). Signos clínicos por lo general leves o ausentes.
<b>III</b>	2.9-5.0 mg/dL gatos 2.1-5.0 mg/dL perros	Azotemia renal moderada. Puede haber numerosos signos clínicos extra-renales
<b>IV</b>	>5.0 mg/dL ambos	Azotemia renal grave. Numerosos signos clínicos extra-renales.

Los estadíos de ERC se subestadifican por la presencia o ausencia de proteinuria e hipertensión sistémica (Grauer, 2010).

**Tabla 7.** Sistema de subestadificación para la proteinuria y la hipertensión de la ERC (IRIS, 2017).

<b>Cociente proteína: creatinina urinaria</b>	<b>Clasificación</b>
<0.2 (gatos y perros)	No proteinúricos
0.2-0.4 (gatos), 0.2-0.5 (perros)	Proteinúricos al límite
>0.4 (gatos), >0.5 (perros)	Proteinúricos
<b>Presión sistólica sanguínea (mmHg)</b>	<b>Clasificación</b>
<140	Normotensivos
140-159	Hipertensivos en el límite
160-179	Hipertensivos
>180	Severamente hipertensivo

En animales que se encuentren en estadio 1 o 2, en los cuales los signos clínicos pueden ser ligeros o estar ausentes, el empleo de la SDMA puede ser de gran utilidad para su diagnóstico precoz. Por esta razón, y al ser la SDMA un marcador más sensible que la creatinina, se incorporaron en 2015 sus valores al sistema de estadificación de la ERC propuesta por la IRIS. La IRIS ha incluido la interpretación de éste biomarcador de la siguiente manera:

- Un valor de SDMA superior a 14µg/dL indican una disminución de la función renal y la posibilidad de que el animal se encuentre en el estadio 1 del sistema de clasificación de ERC según la guía IRIS, a pesar de que la concentración plasmática de creatinina no supere aún el valor de 1.6 mg/dL (Relford *et al.*, 2016).
- Según la IRIS, pacientes en estadio 2 según la concentración plasmática de creatinina, con una condición corporal disminuida y un valor de SDMA igual o superior a 25µg/dL, puede estar subestimada la función renal, por ello es recomendable iniciar un tratamiento acorde a pacientes en estadio 3. Así como en pacientes en estadio 3, con las mismas condiciones clínicas y con una SDMA igual o superior a 45µg/dL, se recomienda tratamiento correspondiente al estadio 4 (IRIS, 2017).

No se deben valorar los niveles de SDMA de manera aislada, sino que se deben interpretar en conjunto con otros hallazgos clínicos (Grauer, 2016).

A los animales con ERC diagnosticada, el estadio que se les asigna en un primer momento debe ser revisado debidamente según va progresando la enfermedad, ya que las pautas de tratamiento cambiarán según la etapa en que se encuentre el paciente (IRIS, 2017). A continuación se muestra un ejemplo que ilustra el proceso de revisión:

#### Gato antes del tratamiento

- Creatinina 200µmol/L (2.3 mg/dL)
- UP/C 0.3
- Presión sistólica sanguínea 200 mmHg
- SDMA 25 µg/dL

Clasificación: Estadio 3 (aunque sea estadio 2 según el nivel de creatinina), proteinúrico al límite y severamente hipertensivo.

#### Mismo gato después del tratamiento antihipertensivo

- Creatinina 300µmol/L ( 3.4 mg/dL)
- UP/C 0.3
- Presión sistólica sanguínea 155 mmHg
- SDMA 36 µg/dL

Nueva clasificación: Estadío 3 (tanto por el nivel de creatinina como de SDMA), proteinúrico al límite e hipertensivo en el límite (en tratamiento).

Si por el contrario, animales clínicamente sospechosos de ERC presentan valores dentro del límite del intervalo de referencia, éstos deben ser monitorizados, repitiendo la prueba a las dos semanas para confirmar que el valor obtenido inicialmente es el correcto y, después, si el animal está estable, pasar a evaluar la estabilidad de la función renal cada tres meses (Grauer, 2016).

El diagnóstico precoz, mencionado anteriormente, nos facilita la oportunidad de poder investigar la causa subyacente de la enfermedad, monitorizar al paciente y pautar el tratamiento que más se adecúe. Hay causas que pueden ser tratadas si se descubren a tiempo como, por ejemplo, las infecciones del tracto urinario, la urolitiasis obstructiva o la toxicidad crónica. Así como las complicaciones subyacentes de la enfermedad renal, como la hipertensión sistémica o la proteinuria, que pueden favorecer su progresión. Aunque no se identifique la causa subyacente, un diagnóstico precoz puede ayudar a retrasar la progresión de la enfermedad y aumentar la supervivencia del animal (Relford *et al.*, 2016).

## 4. CONCLUSIONES

- La SDMA se elimina casi en su totalidad vía renal y tras los resultados de numerosos estudios de investigación se confirma que presenta una elevada correlación con la Tasa de filtración glomerular, permitiendo su utilización como biomarcador de enfermedad renal crónica.
- La creatinina es actualmente el parámetro más utilizado en la práctica clínica para el diagnóstico de la enfermedad renal crónica, sin embargo, presenta el inconveniente de que se encuentra influenciada por factores extrarrenales, pudiendo diagnosticar de manera errónea alteraciones renales. La SDMA, en cambio, no se encuentra influenciada por factores extrarrenales y sus niveles pueden elevarse incluso con una pérdida de masa funcional renal del 25%, mientras que los niveles de creatinina no se elevan hasta una pérdida del 75%. Por tanto, la SDMA presenta mayor sensibilidad y facilita el diagnóstico de enfermedad renal crónica en estadios iniciales en los que aún no se vería alterada la concentración plasmática de creatinina.
- Existen numerosos métodos de valoración de la SDMA. La cromatografía líquida con espectrómetro de masa es considerada el *gold standard* para la medición de la concentración de esta molécula, sin embargo, supone elevados costes y dificultad de ejecución, esto supuso que se desarrollase una prueba comercial basada en ELISA que implicase menores costes y ahorro de tiempo, lo que ha facilitado la incorporación del análisis de los niveles de SDMA al panel bioquímico de rutina veterinaria para todo paciente que tenga o sea sospechoso de padecer enfermedad renal crónica.

## 5. BIBLIOGRAFÍA

- Achan, V., Broadhead, M., Malaki, M., Whitley, G., Leiper, J., MacAllister, R., & Vallance, P. (2003). Asymmetric Dimethylarginine Causes Hypertension and Cardiac Dysfunction in Humans and Is Actively Metabolized by Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase. *Arteriosclerosis, Thrombosis, And Vascular Biology*, 23(8), 1455-1459. doi: 10.1161/01.atv.0000081742.92006.59
- Bartges, J. (2012). Chronic Kidney Disease in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics Of North America: Small Animal Practice*, 42(4), 669-692. doi: 10.1016/j.cvsm.2012.04.008
- Bedford, M., & Richard, S. (2005). Arginine Methylation. *Molecular Cell*, 18(3), 263-272.
- Belshaw, B. (1995). The differential diagnosis of polyuria/polydipsia in dogs. *Veterinary Quarterly*, 17(sup1), 19-21. doi: 10.1080/01652176.1995.9694573
- Bilbrough, G., Evert, B., Hathaway, K., Panagakos, G., Robertson, J. & Yerramilli, M. (2018). *IDEXX Catalyst SDMA Test for in-house measurement of SDMA concentration in serum from dogs and cats*. North Carolina, USA: IDEXX Laboratories. Recuperado de <https://www.idexx.com/files/catalyst-sdma-white-paper.pdf>
- Bilbrough, G., Evert, B., Hathaway, K., Panagakos, G., Robertson, J. & Yerramilli, M. (2016) *La SDMA influye sobre el abordaje diagnóstico y terapéutico del veterinario en la enfermedad renal de perros y gatos*. North Carolina, USA: IDEXX Laboratories. Recuperado de <https://ca.idexx.com/en/files/small-animal-health/solutions/articles/sdma-data-whitepaper-1.pdf/>
- Bode-Böger, S., Scalera, F., & Ignarro, L. (2007). The l-arginine paradox: Importance of the l-arginine/asymmetrical dimethylarginine ratio. *Pharmacology & Therapeutics*, 114(3), 295-306. doi: 10.1016/j.pharmthera.2007.03.002
- Braun, J., Lefebvre, H., & Watson, A. (2003). Creatinine in the Dog: A Review. *Veterinary Clinical Pathology*, 32(4), 162-179. doi: 10.1111/j.1939-165x.2003.tb00332.x
- Brown, C., Elliott, J., Schmiedt, C., & Brown, S. (2016). Chronic Kidney Disease in Aged Cats. *Veterinary Pathology*, 53(2), 309-326. doi: 10.1177/0300985815622975
- Brown, S., Atkins, C., Bagley, R., Carr, A., Cowgill, L., & Davidson, M. et al. (2007). Guidelines for the Identification, Evaluation, and Management of Systemic Hypertension in Dogs and Cats. *Journal Of Veterinary Internal Medicine*, 21(3), 542-558.

- Brown, S.A. (2013a). *Systemic hypertension*. Athens, USA: International Renal Interest Society.  
Recuperado de <http://www.iris-kidney.com/education/hypertension.html>
- Brown, S.A. (2013b). *Renal dysfunction in small animals*. Georgia, USA: The MSD Veterinary Manual.  
Recuperado de <https://www.merckvetmanual.com/urinary-system/noninfectious-diseases-of-the-urinary-system-in-small-animals/renal-dysfunction-in-small-animals>
- Brown, S.A. (2015). Chronic Kidney disease: An update. In S.E. Little. (Ed), *August's Consultations in Feline Internal Medicine* (457-466). St. Louis, United States: Elsevier Saunders
- Chew, D.J., DiBartola, S.P. & Schenck, P.A (2011). Chronic renal failure. In D. J. Chew, S. P. DiBartola & P.A. Schenck (Ed), *Canine and Feline Nephrology and Urology* (145-196). St. Louis, United States: Elsevier Saunders
- Clarke, S. (1993). Protein methylation. *Current Opinion In Cell Biology*, 5(6), 977-983.
- Cooke, J.P. (2000). Does ADMA cause endothelial dysfunction?. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 20(9), 2032-2037
- DiBartola S.P. (2000). Clinical approach and laboratory evaluation of renal disease. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman (Ed), *Veterinary Internal Medicine* (1600-1614). Philadelphia, United States: Elsevier Saunders
- Elliot J. & Grauer G.F. (2007). Proteinuria. In: J. Elliot & F. Grauer. (Ed), *Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology* (69-78). Gloucester, England: BSAVA
- Elliot, J. & Watson, A.D.J. (2009). Chronic kidney disease: Staging and management. In J. D. Bonagura & D.C. Twedt. (Ed), *Kirk's Current Veterinary Therapy XIV* (883-892). St. Louis, United States: Saunders Elsevier.
- Elliott J. (2007). Urinary tract infections in cats with renal disease. In Dr. Carolyn Henry (President), *ACVIM Forum*. Symposium held in the 25th American College Veterinary Internal Medicine congress, Seattle, United States.
- Elliott, D. y Lefebvre, H. (2010). *Insuficiencia renal crónica: importancia de la nutrición*. Aimargues, Francia: Royal Canin. Recuperado de <https://www.royalcanin.es/enciclopedia-nutricion-canina>
- Feeman, W., Couto, C. & Gray, T. (2003). Serum creatinine concentrations in retired racing Greyhounds. *Vet Clinic Pathology*, 32(1), 40-42.



- Finco D.R. (1995a) Urinary protein loss. In: D.R. Finco & C.A. Osborne. (Ed), *Canine and Feline Nephrology and Urology* (211-215). Baltimore, United States: Lippincott Williams and Wilkins.
- Finco D.R., Brown S.A., Vaden S.L. & Ferguson D.C. (1995b). Relationship between plasma creatinine concentration and glomerular filtration rate in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 18(6), 418-421.
- Finco DR, Duncan JR. (1976) Evaluation of blood urea nitrogen and serum creatinine concentrations as indicators of renal dysfunction: A study of 111 cases and a review of related literature. *J Am Vet Med Assoc*, 168 (7), 593-601.
- Grant, D. & Forrester, S.D. (2006). Disorders of the urogenital system. In S.J. Bichard & R.G. Sherding. *Manual of small animal practice* (861-889). St. Louis, United States: Elsevier Saunders
- Grauer, G.F. (2010). Insuficiencia renal aguda y enfermedad renal crónica. En R.W. Nelson y C.G. Couto. (Ed), *Medicina Interna de pequeños animales* (645-659). Barcelona, España: Elsevier Mosby.
- Grauer, G.F. (2015). Feline chronic kidney disease. *Today's Veterinary Practice*, 5 (2), 36-41. Recuperado de <https://todaysveterinarypractice.com/feline-chronic-kidney-disease/>
- Grauer, G.F. (2016) Early diagnosis of chronic kidney disease in dogs & cats: Use of serum creatinine & symmetric dimethylarginine. *Today's Veterinary Practice*, 6 (2), 68-72
- Grauer, G.F. (2017). Treatment guidelines for chronic kidney disease in dogs & cats: International renal interest society recommendations. *Today's Veterinary Practice*, 7 (1), 40-53. Recuperado de <https://todaysveterinarypractice.com/treatment-guidelines-chronic-kidney-disease-dogs-catsinternational-renal-interest-society-recommendations/>
- Greene, J., Lefebvre, S., Wang, M., Yang, M., Lund, E., & Polzin, D. (2014). Risk factors associated with the development of chronic kidney disease in cats evaluated at primary care veterinary hospitals. *Journal Of The American Veterinary Medical Association*, 244(3), 320-327. doi: 10.2460/javma.244.3.320
- Hall, J., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., & Jewell, D. (2014a). Comparison of Serum Concentrations of Symmetric Dimethylarginine and Creatinine as Kidney Function Biomarkers in Cats with Chronic Kidney Disease. *Journal Of Veterinary Internal Medicine*, 28(6), 1676-1683. doi: 10.1111/jvim.12445

- Hall, J., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Almes, K., & Jewell, D. (2016). Serum Concentrations of Symmetric Dimethylarginine and Creatinine in Dogs with Naturally Occurring Chronic Kidney Disease. *Journal Of Veterinary Internal Medicine*, 30(3), 794-802. doi: 10.1111/jvim.13942
- Hall, J., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Melendez, L., & Jewell, D. (2015). Relationship between lean body mass and serum renal biomarkers in healthy dogs. *Journal Of Veterinary Internal Medicine*, 29(3), 808-814. doi: 10.1111/jvim.12607
- Hall, J., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Yu, S., & Jewell, D. (2014b). Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in healthy geriatric cats fed reduced protein foods enriched with fish oil, L-carnitine, and medium-chain triglycerides. *The Veterinary Journal*, 202(3), 588-596. doi: 10.1016/j.tvjl.2014.10.021
- Heiene, R & Lefebvre, H. (2007). Assessment of renal function. In J. Elliot & G.F.Grauer. (Ed), *Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology* (117-125). Gloucester, England: BSAVA.
- Hokamp, J., & Nabity, M. (2016). Renal biomarkers in domestic species. *Veterinary Clinical Pathology*, 45(1), 28-56. doi: 10.1111/vcp.12333
- Hui, Y., Wong, M., Kim, J., Love, J., Ansley, D., & Chen, D. (2012). A new derivatization method coupled with LC-MS/MS to enable baseline separation and quantification of dimethylarginines in human plasma from patients to receive on-pump CABG surgery. *ELECTROPHORESIS*, 33(12), 1911-1920. doi: 10.1002/elps.201100536
- IRIS. (2017). *IRIS staging of CKD*. Recuperado de [http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS\\_2017\\_Staging\\_of\\_CKD\\_09May18.pdf](http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_2017_Staging_of_CKD_09May18.pdf)
- Jepson, R. (2016). Current Understanding of the Pathogenesis of Progressive Chronic Kidney Disease in Cats. *Veterinary Clinics Of North America: Small Animal Practice*, 46(6), 1015-1048. doi: 10.1016/j.cvsm.2016.06.002
- Jepson, R., Syme, H., Vallance, C., & Elliott, J. (2008). Plasma Asymmetric Dimethylarginine, Symmetric Dimethylarginine, l-Arginine, and Nitrite/Nitrate Concentrations in Cats with Chronic Kidney Disease and Hypertension. *Journal Of Veterinary Internal Medicine*, 22(2), 317-324. doi: 10.1111/j.1939-1676.2008.0075.x

- Kakimoto Y & Akazawa S. (1970). Isolation and identification of N-G,N-G- and N-G,N'-G-dimethyl-arginine, N-epsilon-mono-, di-, and trimethyllysine, and glucosylgalactosyl- and galactosyl-delta-hydroxylysine from human urine. *J Biol Chem*, 245(21), 5751-5758
- Kerl, M., & Cook, C. (2005). Glomerular filtration rate and renal scintigraphy. *Clinical Techniques In Small Animal Practice*, 20(1), 31-38. doi: 10.1053/j.ctsap.2004.12.005
- Kielstein J.T., Böger R.H., Bode-Böger S.M., Frölich J.C., Haller H., Ritz E. & Fliser D. (2002) Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease, *Journal of the American Society of Nephrology*, 13(1), 170-176.
- Kittel, A., Maas, R., König, J., Mieth, M., Weiss, N., & Jarzebska, N. et al. (2013). In vivo evidence that Agxt2 can regulate plasma levels of dimethylarginines in mice. *Biochemical And Biophysical Research Communications*, 430(1), 84-89. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.11.008
- Lefebvre, H.P., Watson, A.D.J. & Heiene, R. (2015). *Interpreting blood creatinine concentration in dogs*. International Renal Interest Society. Recuperado de [http://www.iris-kidney.com/education/creatinine\\_dogs.html](http://www.iris-kidney.com/education/creatinine_dogs.html)
- Marescau B, Nagels G, Possemiers I, et al (1997). Guanidino compounds in serum and urine of nondialyzed patients with chronic renal insufficiency. *Metabolism*, 46(9), 1024-1031
- Martens-Lobenhoffer, J., Krug, O., & Bode-Böger, S. (2004). Determination of arginine and asymmetric dimethylarginine (ADMA) in human plasma by liquid chromatography/mass spectrometry with the isotope dilution technique. *Journal Of Mass Spectrometry*, 39(11), 1287-1294. doi: 10.1002/jms.684
- McBride, A.E. & Silver, P.A. (2001). State of Arginine: protein methylation at arginine comes of age. *Cell*, 106(1), 5-8
- McDermott, J.R. (1976). Studies on the catabolism of Ng-methylarginine, Ng, Ng-dimethylarginine and Ng, Ng-dimethylarginine in the rabbit. *Biochem J*, 154(1), 179-184.
- Misbach, C., Chetboul, V., Concordet, D., Médaille, C., Gruet, P., & Speranza, C. et al. (2014). Basal plasma concentrations of routine variables and packed cell volume in clinically healthy adult small-sized dogs: effect of breed, body weight, age, and gender, and establishment of reference intervals. *Veterinary Clinical Pathology*, 43(3), 371-380. doi: 10.1111/vcp.12162
- Nabity, M., Lees, G., Boggess, M., Yerramilli, M., Obare, E., & Yerramilli, M. et al. (2015). Symmetric Dimethylarginine Assay Validation, Stability, and Evaluation as a Marker for the Early

Detection of Chronic Kidney Disease in Dogs. *Journal Of Veterinary Internal Medicine*, 29(4), 1036-1044. doi: 10.1111/jvim.12835

- Ogawa T., Kimoto, M., Sasaoka, K. (1987). Occurrence of a new enzyme catalyzing the direct conversion of NG,NG-dimethyl-L-arginine to L-citrulline in rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun*, 148(2), 671-677
- Päivä, H., Lehtimäki, T., Laakso, J., Ruokonen, J., Tervonen, R., & Metso, S. et al. (2004). Dietary composition as a determinant of plasma asymmetric dimethylarginine in subjects with mild hypercholesterolemia. *Mtabolism*, 53(8), 1072-1075.
- Patch D., Obare E., Xie H., et al. (2015). High throughput immunoassay that correlates to gold standard liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) assay for the chronic kidney disease (CKD) marker symmetric dimethylarginine (SDMA). *J Vet Intern Med.*, 29(4), 1216.
- Pedersen, L., Tarnow, I., Olsen, L., Teerlink, T., & Pedersen, H. (2006). Body size, but neither age nor asymptomatic mitral regurgitation, influences plasma concentrations of dimethylarginines in dogs. *Research In Veterinary Science*, 80(3), 336-342. doi: 10.1016/j.rvsc.2005.07.005
- Polzin, D. (2013). Evidence-based step-wise approach to managing chronic kidney disease in dogs and cats. *Journal Of Veterinary Emergency And Critical Care*, 23(2), 205-215. doi: 10.1111/vec.12034
- Polzin, D.J., Osborne, C.A. & Ross, S. (2005). Chronic kidney disease. In S. J. Ettinger & E. C. Feldman. (Ed), *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (1756-1785). St. Louis, United States: Elsevier Saunders.
- Quimby, J. (2015). Searching for biomarkers in feline chronic kidney disease: A new frontier. *The Veterinary Journal*, 206(1), 3-4. doi: 10.1016/j.tvjl.2015.05.005
- Relford, R., Robertson, J., & Clements, C. (2016). Symmetric Dimethylarginine. *Veterinary Clinics Of North America: Small Animal Practice*, 46(6), 941-960. doi: 10.1016/j.cvsm.2016.06.010
- Reynolds, B., & Lefebvre, H. (2013). Feline CKD. *Journal Of Feline Medicine And Surgery*, 15(1\_suppl), 3-14. doi: 10.1177/1098612x13495234
- Reynolds, B., Concordet, D., Germain, C., Daste, T., Boudet, K., & Lefebvre, H. (2010). Breed Dependency of Reference Intervals for Plasma Biochemical Values in Cats. *Journal Of Veterinary Internal Medicine*, 24(4), 809-818. doi: 10.1111/j.1939-1676.2010.0541.x

- Robinson T, Harbison M, Bovee KC. (1974). Influence of reduce renal mass on tubular secretion of creatinine in the dog. *Am J Vet Res*, 35, 487-491.
- Rodionov, R., Murry, D., Vaulman, S., Stevens, J., & Lentz, S. (2009). Human Alanine-Glyoxylate Aminotransferase 2 Lowers Asymmetric Dimethylarginine and Protects from Inhibition of Nitric Oxide Production. *Journal Of Biological Chemistry*, 285(8), 5385-5391. doi: 10.1074/jbc.m109.091280
- Rørtveit, R., Saevik, B., Eggertsdóttir, A., Skancke, E., Lingaas, F., Thoresen, S., & Jansen, J. (2015). Age-related changes in hematologic and serum biochemical variables in dogs aged 16-60 days. *Veterinary Clinical Pathology*, 44(1), 47-57. doi: 10.1111/vcp.12220
- Ross LA & Finco DR. (1981). Relationship of selected clinical renal function tests to glomerular filtration rate and renal blood flow in cats. *Am J Vet Res*, 42(10), 1704-1710.
- Rosset, E., Rannou, B., Casseleux, G., Chalvet-Monfray, K., & Buff, S. (2012). Age-related changes in biochemical and hematologic variables in Borzoi and Beagle puppies from birth to 8 weeks. *Veterinary Clinical Pathology*, 41(2), 272-282. doi: 10.1111/j.1939-165x.2012.00415.x
- Roura, X. (2016). *Risk factors in dogs and cats for development of chronic kidney disease*. Barcelona, Spain: Internationa Renal Interest Society. Recuperado de [http://www.iris-kidney.com/education/risk\\_factors.html](http://www.iris-kidney.com/education/risk_factors.html)
- Rytlewski, K., Olszanecki, R., Korbut, R., & Zdebski, Z. (2005). Effects of prolonged oral supplementation with l-arginine on blood pressure and nitric oxide synthesis in preeclampsia. *European Journal Of Clinical Investigation*, 35(1), 32-37.
- Schepers, E., Speer, T., Bode-Böger, S., Fliser, D., & Kielstein, J. (2014). Dimethylarginines ADMA and SDMA: The Real Water-Soluble Small Toxins?. *Seminars In Nephrology*, 34(2), 97-105. doi: 10.1016/j.semnephrol.2014.02.003
- Schulze, F., Wesemann, R., Schwedhelm, E., Sydow, K., Albsmeier, J., Cooke, J., & Böger, R. (2004). Determination of asymmetric dimethylarginine (ADMA) using a novel ELISA assay. *Clinical Chemistry And Laboratory Medicine (CCLM)*, 42(12), 1377-1383. doi: 10.1515/cclm.2004.257
- Schwedhelm, E., & Böger, R. (2011). The role of asymmetric and symmetric dimethylarginines in renal disease. *Nature Reviews Nephrology*, 7(5), 275-285. doi: 10.1038/nrneph.2011.31

- Siroen, M., van der Sijp, J., Teerlink, T., van Schaik, C., Nijveldt, R., & van Leeuwen, P. (2005). The human liver clears both asymmetric and symmetric dimethylarginine. *Hepatology*, 41(3), 559-565. doi: 10.1002/hep.20579
- Sparkes, A., Caney, S., Chalhoub, S., Elliott, J., Finch, N., & Gajanayake, I. et al. (2016). ISFM Consensus Guidelines on the Diagnosis and Management of Feline Chronic Kidney Disease. *Journal Of Feline Medicine And Surgery*, 18(3), 219-239. doi: 10.1177/1098612x16631234
- Syme, H. (2009). Proteinuria in Cats. *Journal Of Feline Medicine And Surgery*, 11(3), 211-218. doi: 10.1016/j.jfms.2009.01.003
- Tain, Y., & Hsu, C. (2017). Toxic Dimethylarginines: Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) and Symmetric Dimethylarginine (SDMA). *Toxins*, 9(3), 92. doi: 10.3390/toxins9030092
- Teerlink, T., Luo, Z., Palm, F., & Wilcox, C. (2009). Cellular ADMA: Regulation and action. *Pharmacological Research*, 60(6), 448-460. doi: 10.1016/j.phrs.2009.08.002
- Teerlink, T., Nijveldt, R., de Jong, S., & van Leeuwen, P. (2002). Determination of Arginine, Asymmetric Dimethylarginine, and Symmetric Dimethylarginine in Human Plasma and Other Biological Samples by High-Performance Liquid Chromatography. *Analytical Biochemistry*, 303(2), 131-137. doi: 10.1006/abio.2001.5575
- Tsikas, D. (2008). A critical review and discussion of analytical methods in the l-arginine/nitric oxide area of basic and clinical research. *Analytical Biochemistry*, 379(2), 139-163. doi: 10.1016/j.ab.2008.04.018
- Tsikas, D., Beckmann, B., Gutzki, F., & Jordan, J. (2011). Simultaneous gas chromatography–tandem mass spectrometry quantification of symmetric and asymmetric dimethylarginine in human urine. *Analytical Biochemistry*, 413(1), 60-62. doi: 10.1016/j.ab.2011.02.002
- Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J. & Moncada S. (1992). Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet*, 339 (8793), 572-575
- Vallance, P., & Leiper, J. (2004). Cardiovascular Biology of the Asymmetric Dimethylarginine:Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase Pathway. *Arteriosclerosis, Thrombosis, And Vascular Biology*, 24(6), 1023-1030. doi: 10.1161/01.atv.0000128897.54893.26

- Van Dongen, A.M. & Heiene, R. (2013, reviewed 2016). *Early diagnosis of CKD: How to identify stage 1*. Utrecht, Netherlands: International Renal Interest Society. Recuperado de [http://www.iris-kidney.com/education/early\\_diagnosis.html](http://www.iris-kidney.com/education/early_diagnosis.html)
- Vidal-Petiot, E., & Flamant, M. (2017). Mesure et estimation du débit de filtration glomérulaire. *Néphrologie & Thérapeutique*, 13(7), 560-568. doi: 10.1016/j.nephro.2017.10.001
- Watson AD, Church DB, Fairburn A.J. (1981). Postprandial changes in plasma urea and creatinine concentrations in dogs. *Am J Vet Res*, 42 (11), 1878-1880.
- Yukawa, S., Watanabe, D., Uehira, T., & Shirasaka, T. (2018). Clinical benefits of using inulin clearance and cystatin C for determining glomerular filtration rate in HIV-1-infected individuals treated with dolutegravir. *Journal Of Infection And Chemotherapy*, 24(3), 199-205. doi: 10.1016/j.jiac.2017.10.015

## 6. SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

**ADMA**- dimetilarginina asimétrica

**AGXT2**-alanina-glioxilato  
aminotransferasa 2

**BUN** - nitrógeno ureico en sangre

**CAT** – transportadores de  
aminoácidos catiónicos

**DDAH**-dimetilarginina  
dimetilaminohidrolasa

**DGV** – ácido valérico  
 $\alpha$ -keto- $\delta$ -(N,N Dimetil Guanidino)

**DU**: densidad urinaria

**EM** - espectrometría de masas

**EPO** - Eritropoyetina

**ERC** - Enfermedad renal crónica

**FGF23** – Factor de crecimiento  
fibroblástico 23

**GC** - Cromatografía de gases

**HPLC** - cromatografía líquida de  
alta resolución

**IRIS** - International Renal Interest  
Society

**LC-MS** - cromatografía líquida con

detección espectrométrica de masas

**MA** – Microalbuminuria

**P-creatina** – Fosfocreatina

**PD** – Polidipsia

**PRMTs** – enzimas proteína-  
arginina-metiltransferasas

**PTH** – Hormona paratiroidea

**PU** – Poliuria

**SDMA** – dimetilarginina simétrica

**SHR** – Síndrome hepatorenal

**SRAA** – Sistema renina  
angiotensina aldosterona

**TFG** - Tasa de filtración  
glomerular

**UAC** - ratio albúmina-creatinina  
en orina

**UPC** - ratio proteína – creatinina en  
orina